

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005991

International filing date: 23 March 2005 (23.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-085808
Filing date: 23 March 2004 (23.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 8 5 8 0 8

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 0 8 5 8 0 8
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 萬有製薬株式会社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



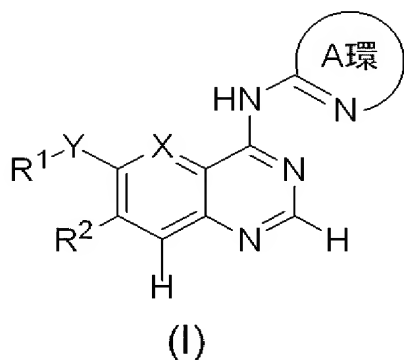
【書類名】	特許願		
【整理番号】	0415		
【あて先】	特許庁長官 殿		
【国際特許分類】	C07D		
【発明者】			
【住所又は居所】	茨城県つくば市大久保3番	萬有製薬株式会社	つくば研究所内
【氏名】	三ッ谷 守弘		
【発明者】			
【住所又は居所】	茨城県つくば市大久保3番	萬有製薬株式会社	つくば研究所内
【氏名】	番場 誠		
【発明者】			
【住所又は居所】	茨城県つくば市大久保3番	萬有製薬株式会社	つくば研究所内
【氏名】	佐々木 康裕		
【発明者】			
【住所又は居所】	茨城県つくば市大久保3番	萬有製薬株式会社	つくば研究所内
【氏名】	西村 輝之		
【発明者】			
【住所又は居所】	茨城県つくば市大久保3番	萬有製薬株式会社	つくば研究所内
【氏名】	永木 淳一		
【特許出願人】			
【識別番号】	000005072		
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号		
【氏名又は名称】	萬有製薬株式会社		
【代表者】	平手 晴彦		
【電話番号】	(03)3270-3222		
【手数料の表示】			
【予納台帳番号】	013077		
【納付金額】	21,000円		
【提出物件の目録】			
【物件名】	特許請求の範囲 1		
【物件名】	明細書 1		
【物件名】	要約書 1		

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



【式中、Xは、窒素原子又はC Hを示し、Yは、酸素原子又は硫黄原子を示し、
R¹は、

低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシ基の水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基及びハロゲン原子からなる群より選択される基を環内に1若しくは2有していてもよい、

（1）炭素数3乃至7の環状のアルキル基（（該環を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、Yと結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい））

（2）直鎖若しくは分岐の低級アルキル基

（3）直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基

（4）ヘテロアリール基又は

（5）アリール基

を示すか、或いは、

（6）水素原子

を示し、

R²は、水素原子又はフッ素原子を示し、

A環は、単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が、さらに低級アルキル基で、置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基からなる群より選択される置換基をA環内に1又は2個有していてもよい）を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシ基の水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基及びハロゲン原子からなる群より選択される基を環内に1若しくは2有していてもよい、

（1）炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該環を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい）

（2）低級アルキル基

（3）ヘテロアリール基又は

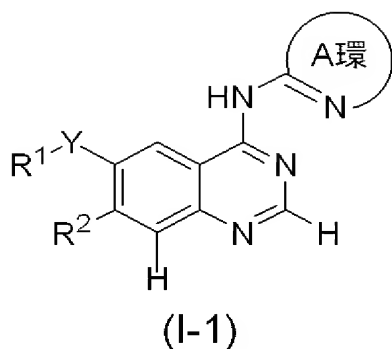
（4）アリール基

である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記式 (I) が式 (I-1)

【化 2】

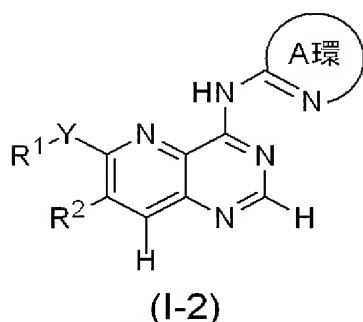


である請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記式 (I) が式 (I-2)

【化 3】



である請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

2 型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の (1) - (3) からなる医薬組成物

- (1) (I) で表される化合物、
- (2) 以下の (a) - (g) からなる群より選択される 1 又は 2 以上の化合物
 - (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
 - (b) ビスーグアニド
 - (c) PPAR アゴニスト
 - (d) インスリン
 - (e) ソマトスタチン
 - (f) α -グルコシダーゼ阻害剤、及び
 - (g) インスリン分泌促進剤、
- (3) 薬学的に許容される担体。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防剤。

【請求項 8】

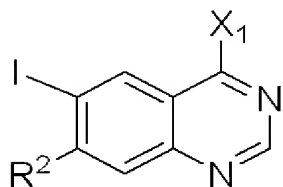
請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤。

【請求項 9】

以下の（１Ａ）乃至（１Ｃ）のいずれかに記載の化合物を製造する方法。

（１Ａ）式（１）

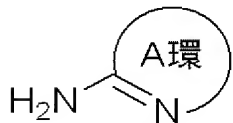
【化４】



(1)

【式中、 X_1 は、ハロゲン原子を示し、 R^2 は、前記のものと同一ものを意味する】で表わされる化合物と式（２）

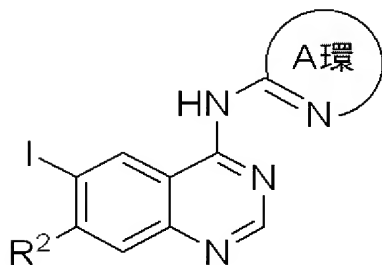
【化５】



(2)

【式中、A環は、前記（１）におけるものと同一ものを意味する】で表わされる化合物とを反応させて、式（３）

【化６】



(3)

【式中、各記号は前記（１）におけるものと同一ものを意味する】とした後、塩基及び銅塩の存在下、式（３）で表される化合物と式（４）

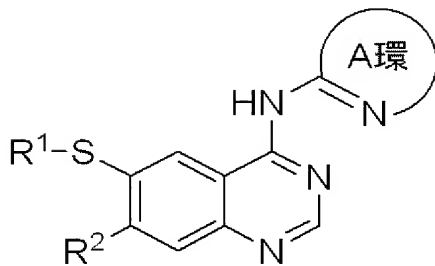
【化７】

R^1SH

(4)

【式中、 R^1 は、前記（１）におけるものと同一ものを意味する】で表される化合物とを反応させて、式（１－３）

【化８】



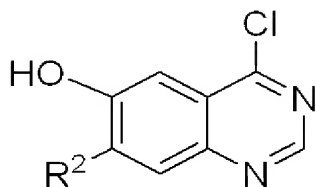
(I-3)

【式中、各記号は、前記におけるものと同一ものを意味する】で表わされる化合物を製造

する方法、

(1B) ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、式(5)

【化9】



【式中、⁽⁵⁾R²は、前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物と式(6)

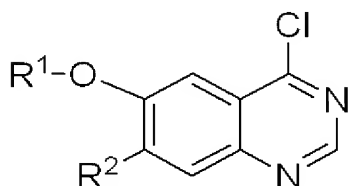
【化10】

R¹OH

(6)

【式中、R¹は、前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物とを反応させて、式(7)

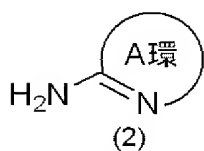
【化11】



(7)

【式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物とした後、式(7)で表わされる該化合物と前記式(2)

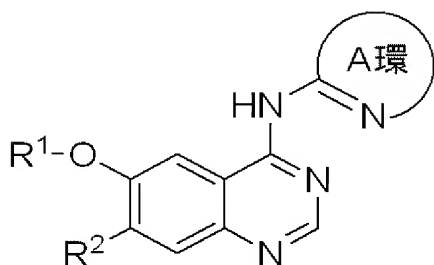
【化12】



(2)

【式中、A環は、前記におけるものと同じものを意味する】で表される化合物とを反応させて、式(I-4)

【化13】

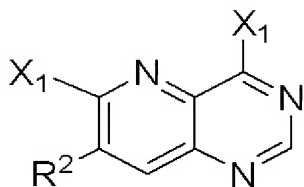


(I-4)

【式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物を製造する方法、

(1C) 式(8)

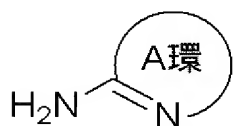
【化14】



(8)

【式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物と前記式(2)

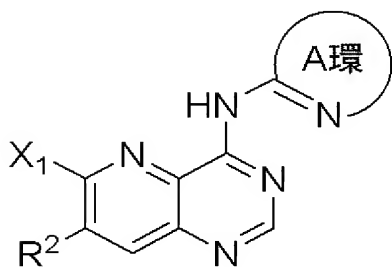
【化15】



(2)

【式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物とを反応させて、式(9)

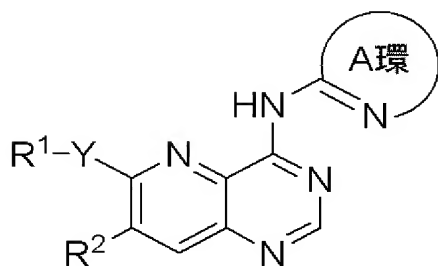
【化16】



(9)

【式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する】で表わされる化合物とした後、塩基の存在下、式(9)で表わされる化合物と前記式(4)又は(6)で表される化合物とを反応させて、式(1-5)

【化17】



(1-5)

【式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する】で表される化合物を製造する方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規な置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼ I V) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6リン酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以外の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III) は、1 mM以下のグルコース濃度で酵素-活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対する K_m は、8 mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10-15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

【0003】

10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、非特許文献1参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、非特許文献2参照。) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる (例えば、非特許文献3参照。) 。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

【0004】

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている (例えば、非特許文献4参照。) 。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す (例えば、非特許文献5参照。) 。

【0005】

これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのII型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、II型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (Ventral medial hypothalamus, VMH) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンスニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン

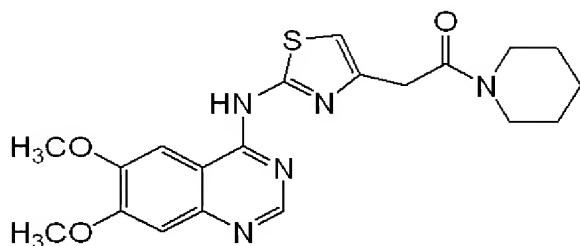
脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンスニューロンは生理的なグルコース濃度変化（5－20 mM）に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのⅠⅠ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係る化合物と構造的に近似する化合物としては、例えば、式（A）

【0006】

【化1】



(A)

【0007】

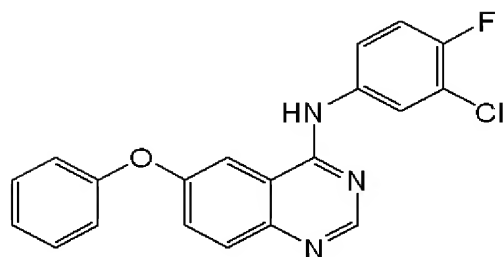
で表わされる化合物が開示されている（例えば、特許文献1参照）。しかし、上記式（A）で表される化合物は、キナゾリン骨格の7位にメトキシ基を有しているのに対して、本願発明に係る化合物においては、水素原子又はフッ素原子である点において異なる。また、上記特許文献1には、キナゾリン骨格の7位に水素原子又はフッ素原子である場合の化合物について、具体的な開示はない。

【0008】

また、キナゾリン骨格を有し、かつ、キナゾリン骨格の7位に水素原子を有する化合物としては、例えば、式（B）

【0009】

【化2】



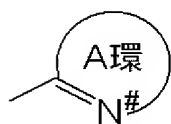
(B)

【0010】

で表わされる化合物が開示されている（例えば、特許文献2参照）。上記式（B）で表される化合物は、キナゾリン環の6位にフェノキシ基を有し、かつ、7位が水素原子である点において本願発明に係る化合物と共通するが、キナゾリン骨格の4位に結合したアミノ基上の置換基がフェニル基であるのに対して、本願発明に係る化合物は、式（C）

【0011】

【化3】



(C)

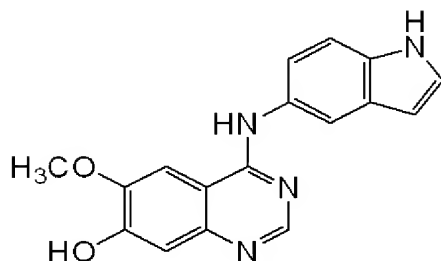
【0012】

で表わされる単環の又は双環のヘテロアリール基である点において異なる。

また、キナゾリン骨格を有し、かつ、対象疾患として、糖尿病の記載のある化合物としては、例えば、式(D)

【0013】

【化4】



(D)

【0014】

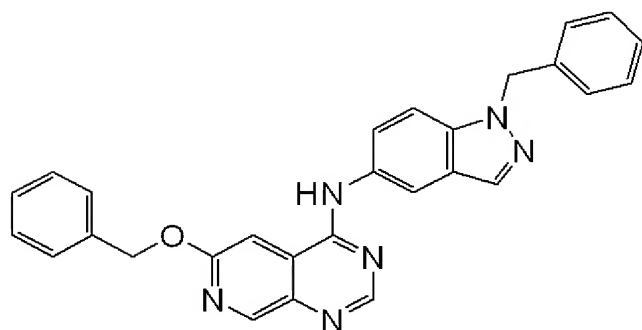
で表わされる化合物が開示されている（例えば、特許文献3参照）。上記式(D)で表わされる化合物は、キナゾリン骨格を有し、キナゾリン環の6位にメトキシ基を有する点で、本発明に係る化合物と共通する。しかしながら、式(D)で表わされる化合物は、キナゾリン環の7位にヒドロキシ基を有しており、かつ、キナゾリン環の4位に結合したアミノ基に結合している基は、ベンズイミダゾール基のフェニル基である一方、本願発明に係る化合物が、キナゾリン環の7位には、水素原子又はフッ素原子を有し、かつ、キナゾリン環の4位に結合したアミノ基に結合している基が、前記式(C)で表される単環の又は双環のヘテロアリール基である点においても異なる。

【0015】

また、式(E)

【0016】

【化5】



(E)

【0017】

で表わされる化合物が開示されている（例えば、特許文献4参照）。上記式(E)で表わされる化合物は、ピリドピリミジン骨格を有する点において、本発明に係る化合物と共通するが、ピリドピリミジン環中のピリジン環に含まれる窒素原子の位置が本願発明に係る化合物とは異なる。また、ピリドピリミジン環のピリミジン環の4位に結合したアミノ基

に結合するのは、インダゾリル基中のフェニル基であるのに対して、本願発明に係る化合物中のキナゾリン環の4位に結合したアミノ基に結合している基が、前記式(C)で表される単環の又は双環のヘテロアリール基である点においても異なる。

【0018】

【特許文献1】特表2004-501914号公報

【0019】

【特許文献2】特表2000-504713号公報

【特許文献3】特表2002-536414号公報

【特許文献4】特表2000-514445号公報

【非特許文献1】ガーフィンケル (Garfinkel D) ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジー (American Journal Physiology)、第247巻 (3Pt2) 1984年、p527-536

【非特許文献2】グルベ (Grupe A) ら著、「トランスジェニック ノックアウト リピール ア クリティカル リクワイアメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル (Cell)、第83巻、1995年、p69-78

【非特許文献3】フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディアベティック アルターネーションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230

【非特許文献4】ビオンネット (Vionnet N) ら著、「ノンセンス ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コーギーズ アーリーオンセット ノンインシュリンーディペンデント ディアベテス メリタス (Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス (Nature Genetics)、第356巻、1992年、p721-722

【非特許文献5】グレイサー (Glaser B) ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーゾド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション (Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニュー イングランド ジャーナル メディスン (New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させるこ

とにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0021】

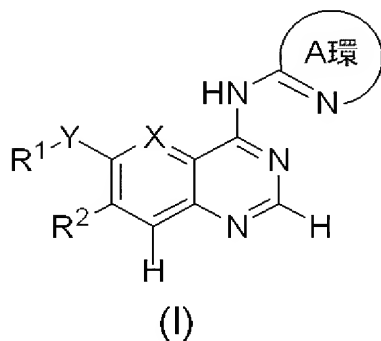
本発明に係る化合物は上記記載のように、既存の糖尿病薬に優る薬効を有していること、既存の糖尿病薬には有していなかった新たな薬効の開発が可能であること等の利点がある。

そこで、本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、鋭意研究した結果、式(I)で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

1. 式(I)

【0022】

【化6】



【0023】

【式中、Xは、窒素原子又はCHを示し、Yは、酸素原子又は硫黄原子を示し、R¹は、

低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシ基の水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基及びハロゲン原子からなる群より選択される基を1若しくは2有していてもよい、

(1) 炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、Yと結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい）

(2) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基

(4) ヘテロアリール基又は

(5) アリール基

を示すか、或いは、

(6) 水素原子

を示し、

R²は、水素原子又はフッ素原子を示し、

A環は、単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が、さらに低級アルキル基で、置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基からなる群より選択される置換基を環内に1又は2個有していてもよい）を示す】で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

2. R¹が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシ基の水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換

されていてもよい)、アルカノイル基及びハロゲン原子からなる群より選択される基を1若しくは2有していてもよい、

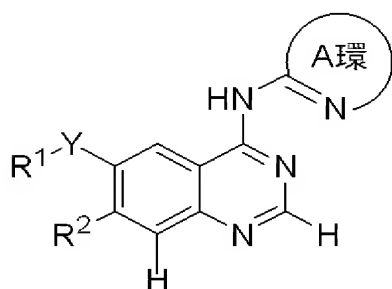
- (1) 炭素数3乃至7の環状アルキル基
- (2) 低級アルキル基
- (3) ヘテロアリール基又は
- (4) アリール基

である前記1. 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

3. 前記式(I)が式(I-1)

【0024】

【化7】



(I-1)

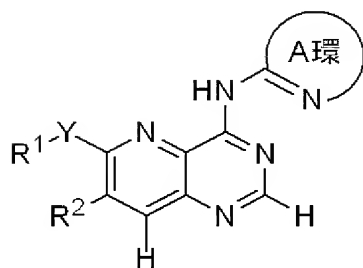
【0025】

である前記1. 又は2. のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

4. 前記式(I)が式(I-2)

【0026】

【化8】



(I-2)

【0027】

である前記1. 又は2. のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

5. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1) -

(3) からなる医薬組成物

(1) (I) で表される化合物、

(2) 以下の(a) - (g) からなる群より選択される1又は2以上の化合物

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビスーグアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

(f) α-グルコシダーゼ阻害剤、及び

(g) インスリン分泌促進剤、

(3) 薬学的に許容される担体、

6. 前記1. 乃至5. のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

7. 前記1.乃至5.のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防剤、
8. 前記1.乃至5.のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤、及び
9. 式(1)で表される化合物及びその薬学的に許容される塩の製造方法、に関する。

【発明の効果】

【0028】

式(1)で表される本発明に係る置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、強力なグルコキナーゼ活性を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

【発明を実施するために最良の形態】

【0029】

以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

【0030】

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

【0031】

「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0032】

「低級アルケニル基」とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐状の低級アルケニル基をいい、例えばビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基等が挙げられる。

【0033】

「アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、イソプロボキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0034】

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を当該ヘテロアリール基内に、1乃至3有する5乃至7員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1,2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

【0035】

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等意味する。

【0036】

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の1つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

【0037】

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基を構成する水素原子の1つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

【0038】

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

【0039】

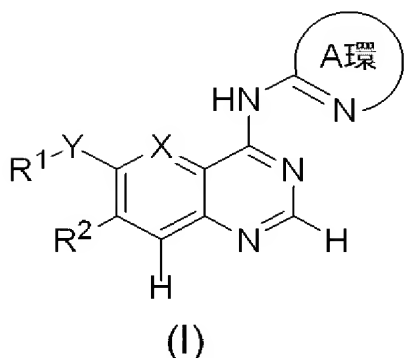
「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子を前記アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

【0040】

本発明に係る前記式（I）

【0041】

【化9】



【0042】

【式中、各記号は前記に同じ】で表される化合物について更に具体的に開示するために、式（I）において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

R¹が示す「炭素数3乃至7の環状のアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、これらのうち、シクロペンチル基が好ましい。

【0043】

R¹が示す「炭素数3乃至7の環状アルキル基」には、「炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基」も含まれる。

該炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基のうち、環を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）が、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換されている場合が好ましく、酸素原子又はN-アルカノイル基で置換されている場合がより好ましい。該R¹としては、より具体的には、例えばテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ペリリジニル基、N-アセチルペリリジニル基が好ましく、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基又はN-

アセチルピペリジニル基がより好ましい。

R¹が「炭素数3乃至7の環状のアルキル基」の場合には、該炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されていない場合が好ましい。

【0044】

R¹が示す「直鎖又は分岐の低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が好ましい。

R¹が示す「6乃至10員のアリール基」としては、より具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基等が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましく、フェニルがより好ましい。

R¹が示す「直鎖又は分岐の低級アルケニル基」としては、例えば、プロベニル基、イソプロベニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロベニル基がより好ましい。

【0045】

R¹が示す「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該環内に1乃至3有する、5乃至7員の単環のヘテロアリール基を示すか、或いは、同一又は異なる該ヘテロアリール基同士が縮合した基若しくは該ヘテロアリール基と前記アリール基とが縮合した9乃至10員の双環のヘテロアリール基を示す。

【0046】

該ヘテロアリール基中に、ヘテロ原子を2以上有する場合には、これらのヘテロ原子は、同一又は異なってもよい。

【0047】

該5乃至7員の単環のヘテロアリール基としては、より具体的には、例えば、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基又はピラゾリル基等が挙げられ、これらのうち、トリアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基が好ましく、トリアゾリル基がより好ましい。

該9乃至10員の双環のヘテロアリール基としては、より具体的には、例えばイソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、キノリル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾピリジニル基等が挙げられる。

以上より、R¹としては、炭素数3乃至7の環状アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基が好ましく、これらのうち、低級アルキル基又はヘテロアリール基がより好ましい。

R¹は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシ基の水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基及びハロゲン原子からなる群より選択される基を1若しくは2有していてもよい。

【0048】

該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0049】

該置換基の「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が好適である。

【0050】

該置換基の「ヒドロキシアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が好適である。

【0051】

また、該ヒドロキシアルキル基には、該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の有する水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換されている場合も含まれ、これらの基としては、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等が好適である。

【0052】

該置換基の「アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基等が好適である。

【0053】

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好適である。

【0054】

Xは、窒素原子又は炭素原子を示す。

【0055】

Yは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

以上より、 $-Y-R^1$ としては、より具体的には、例えば、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシ-プロポキシ基、2-メトキシ-プロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-エトキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基、3-アリルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、1-メチル-アリルオキシ基、フェニル-スルファニル基、フェノキシ基、2-フルオロ-フェノキシ基、2-クロロ-フェノキシ基、2-メチル-フェノキシ基、2-メトキシ-フェノキシ基、4-フルオロ-フェノキシ基、4 H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-メチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-エチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-メトキシ-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-ヒドロキシ-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-ヒドロキシメチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、4-メチル-4 H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、3 H-【1, 2, 3】トリアゾール-4-イルスルファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、5-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、チアゾール-2-イルスルファニル基、5-メチルチアゾール-2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-3-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、ピラジン-2-イルスルファニル基、ピリミジン-2-イルスルファニル基、ヒドロキシ基等が挙げられ、これらのうち、例えば、シクロペンチルオキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、フェニル-スルファニル基、フェノキシ基、2-フルオロ-フェノキシ基、4 H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-メチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、4-メチル-4 H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、3 H-【1, 2, 3】トリアゾール-4-イルスルファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル基等が好ましく、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロ-フェノキシ基、4 H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-メチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基、4-メチル-4 H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル基がより好ましい。

【0056】

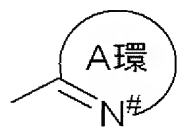
R^2 は、水素原子又はフッ素原子を示し、 R^2 としては、水素原子が好ましい。

次に、A環について説明する。

A環が示す「単環の又は双環のヘテロアリール基」とは、前記R¹が示す「ヘテロアリール基」のうち、前記式(I)中のキナゾリン骨格の4位に結合する式(C)

【0057】

【化10】



(C)

【0058】

で表わされる構造を有する単環の又は双環のヘテロアリール基を意味する。

【0059】

また、A環は、上記式(C)中のN[#]で示される窒素原子の他に、ヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子をA環内に、各環当たり、1乃至2有していてもよい。該A環としては、より具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、チアゾロピリジニル基、チアゾロピラジニル基又はベンゾチアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、チアゾロピリジニル基、ピラゾリル基又はピリジニル基が好ましく、チアゾロピリジニル基、チアゾリル基、ピラジニル基又はピラゾリル基がより好ましい。

また、A環は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が、さらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基からなる群より選択される置換基を該A環内に1又は2有していてもよい。

該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

該置換基の「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が好適である。

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の「ヒドロキシアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が好適である。

【0060】

また、該ヒドロキシアルキル基には、該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の有する水素原子が、さらに、低級アルキル基で置換されている場合も含まれ、これらの基としては、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等が好適である。

該置換基の「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が好適である。

以上より、A環としては、より具体的には、例えば、

チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル基、5-フルオロチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル基、5-メトキシチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル基、チアゾロ[4, 5-b]ピラジン-2-イル基、ベンズチアゾール-2-イル基、チアゾール-2-イル基、5-クロロチアゾール-2-イル基、4-メチルチアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-

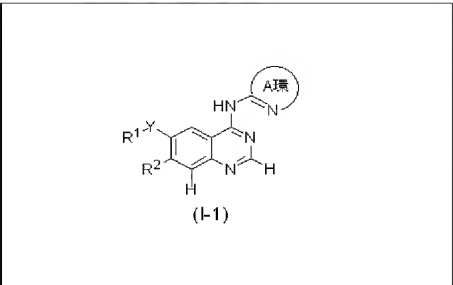
ーイル基、4-メトキシカルボニル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-フルオロ-チアゾール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、4-メチル-イミダゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-イミダゾール-2-イル基、4-アセチル-イミダゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-イミダゾール-2-イル基、イソチアゾール-3-イル基、4-ヒドロキシメチル-イソチアゾール-3-イル基、5-アセチル-【1, 3, 4】チアジアゾール-2-イル基、【1, 3, 4】チアジアゾール-2-イル基、5-メチル-【1, 3, 4】チアジアゾール-2-イル基、5-フルオロ-【1, 3, 4】チアジアゾール-2-イル基、【1, 2, 4】チアジアゾール-5-イル基、3-メチル-【1, 2, 4】チアジアゾール-5-イル基、【1, 2, 4】トリアゾール-3-イル基、5-ヒドロキシメチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イル基、5-アセチル-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イル基、オキサゾール-2-イル基、イソキサゾール-3-イル基、ピラジンを2-イル基、5-メチル-ピラジンを2-イル基、ピリジンを2-イル基、4-メチル-ピリジンを2-イル基、ピリダジンを3-イル基、6-メチル-ピリダジンを3-イル基、1H-ピラゾール-3-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、ピリミジンを2-イル基、ピリミジンを4-イル基等が挙げられる。

【0061】

かかる式(I)で表わされる置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体としては、具体的には、例えば、表1～表12に記載する化合物を例示することができる。

【0062】

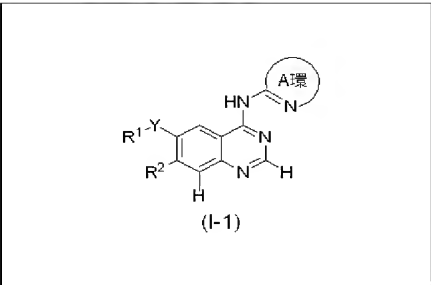
【表 1 - 1】



Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

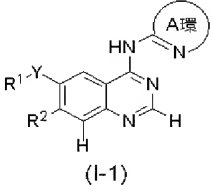







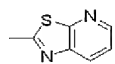

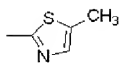

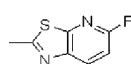

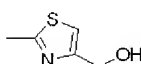

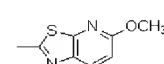

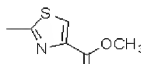

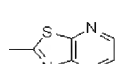



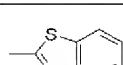

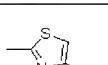



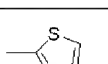

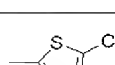


【 0 0 6 3 】

【表 1 - 2】



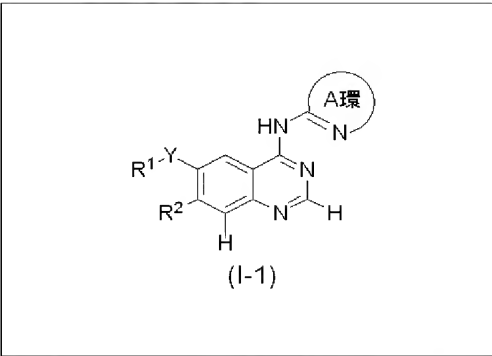
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【表 1 - 3】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 6 5 】

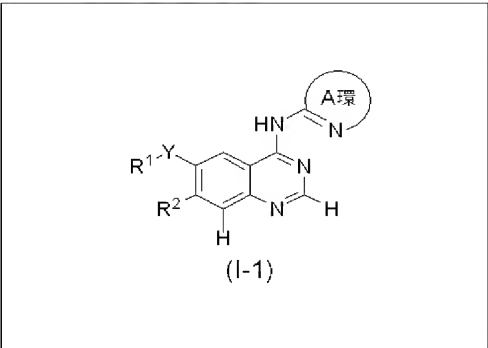
【表 1－4】



Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 6 6 】

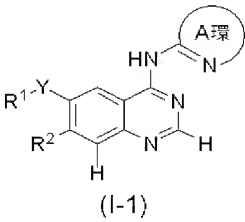

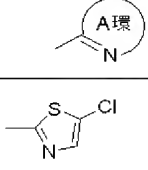

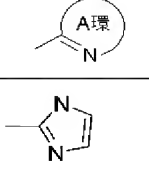

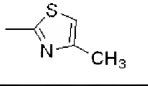

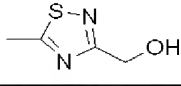

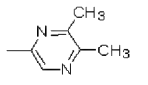

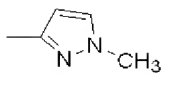

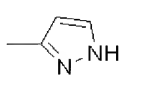

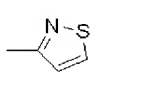

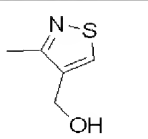

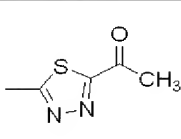

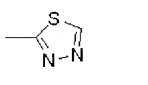

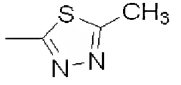

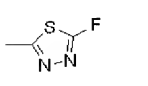

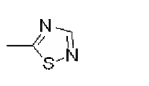

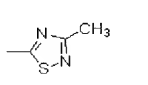

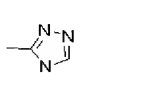

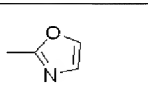

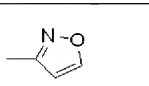
【表 2－1】



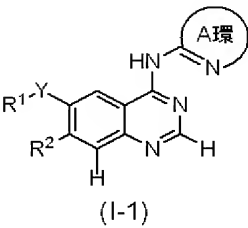



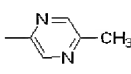



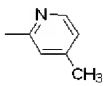



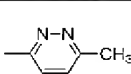





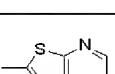

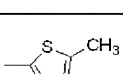

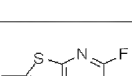

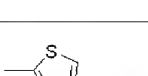

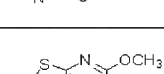

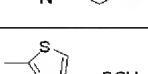

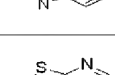

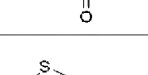

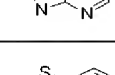

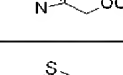
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 6 7 】

【表 2 - 2】

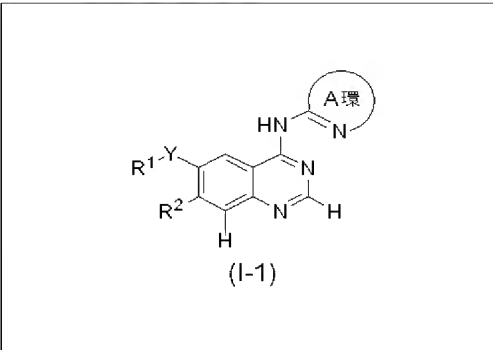
<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【表 2－3】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 6 9 】

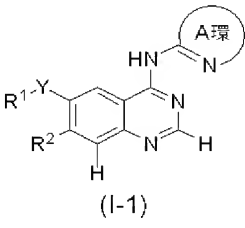

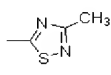

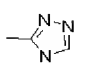

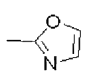

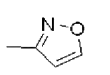

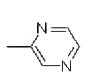

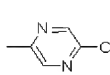

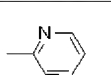

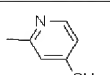

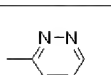

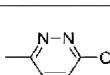

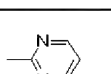

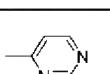
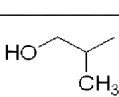
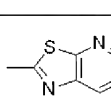
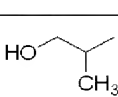
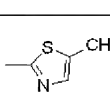
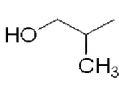
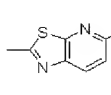
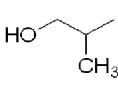
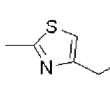
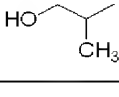
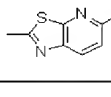
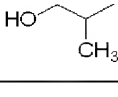
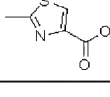
【表 2－4】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

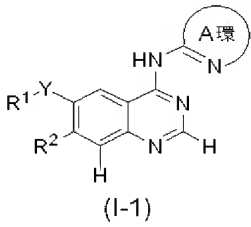
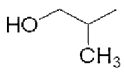
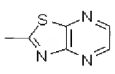
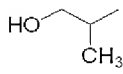
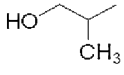
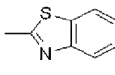
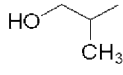
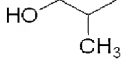
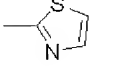
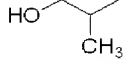
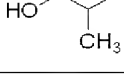
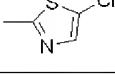
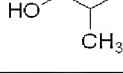
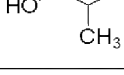
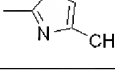
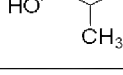
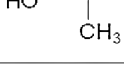
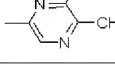
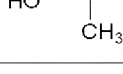
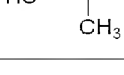
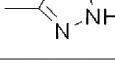
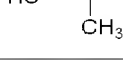
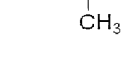
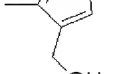
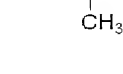
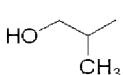
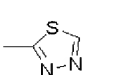
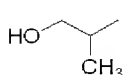
【 0 0 7 0 】

【表 2－5】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

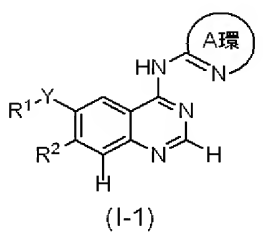
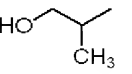
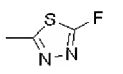
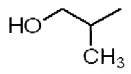
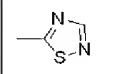
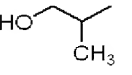
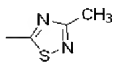
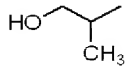
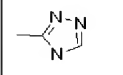
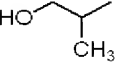
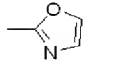
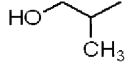
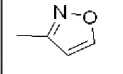
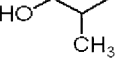
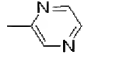
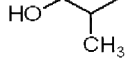
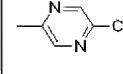
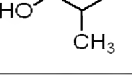
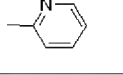
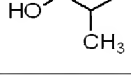
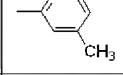
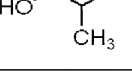
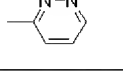
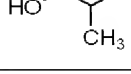
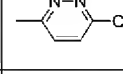
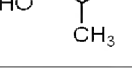
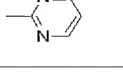
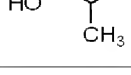
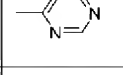
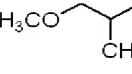
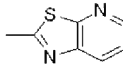
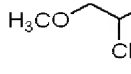
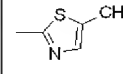
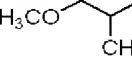
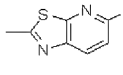
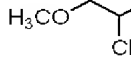
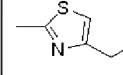
【 0 0 7 1 】

【表 2－6】

 <p>(I-1)</p>					
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	
O		H		O	

【 0 0 7 2 】

【表 2 - 7】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ₂	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

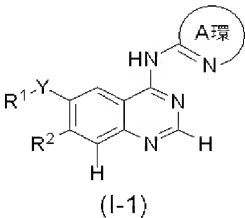
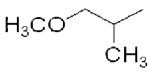
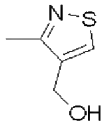
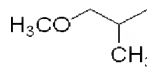
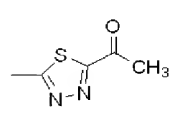
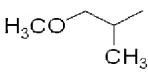
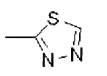
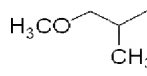
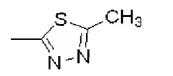
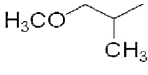
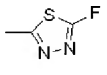
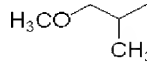
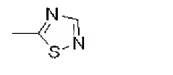
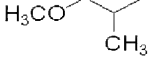
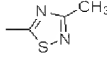
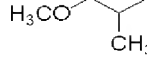
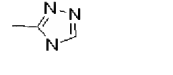
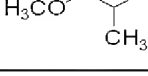
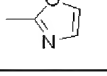
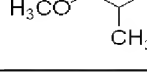
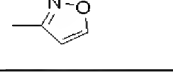
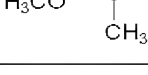
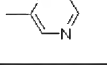
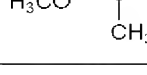
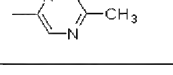
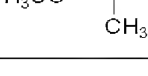
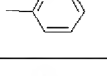
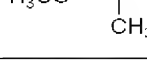
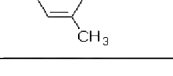
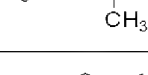
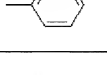

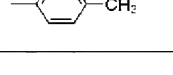
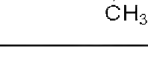
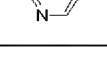
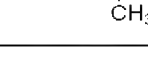
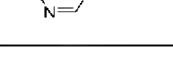
【 0 0 7 3 】

【表 2－8】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ₂	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

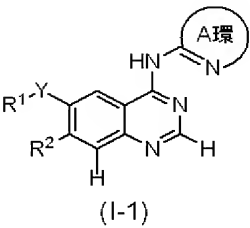
【 0 0 7 4 】

【表 2－9】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ₂	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

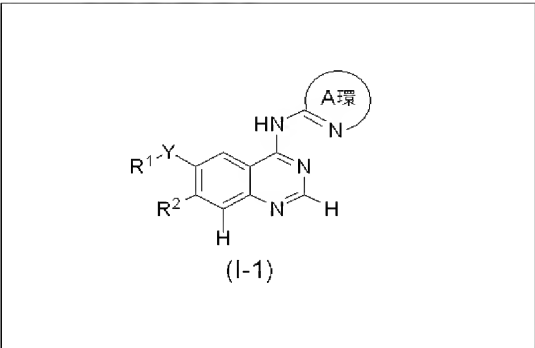
【 0 0 7 5 】

【表 3 - 1】

 <p>(I-1)</p>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	
○		H		○		H	

【 0 0 7 6 】

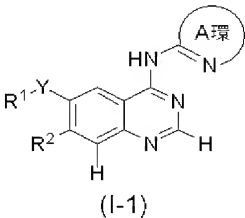

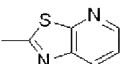

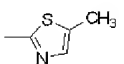

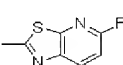

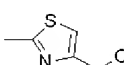

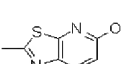

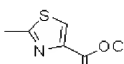

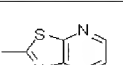

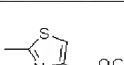

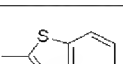

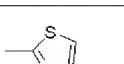

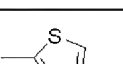

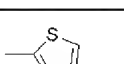

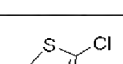

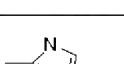

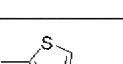

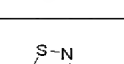

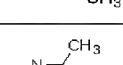


【表 3 - 2】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 7 7 】

【表 4 - 1】

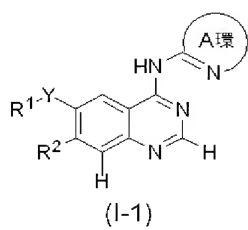
<div style="text-align: center;">  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 7 8 】

【表 4－2】

<div><p>(I-1)</p></div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

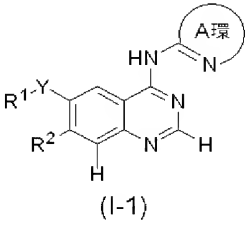

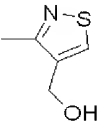

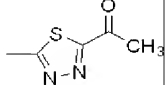



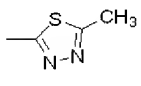





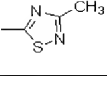









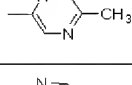



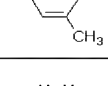



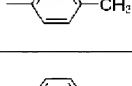

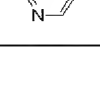


【表 4 - 3】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

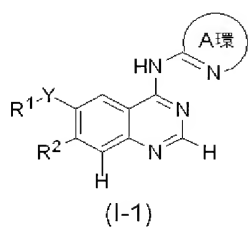
【 0 0 8 0 】

【表 4 - 4】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 0 8 1 】

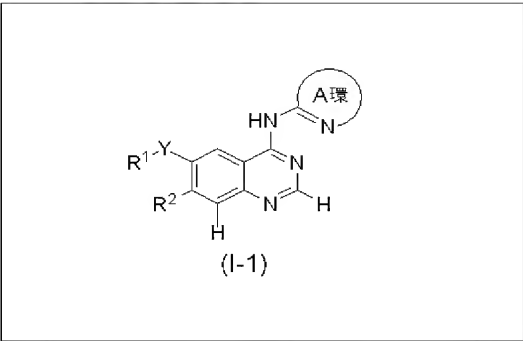
【表 4 - 5】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 0 8 2 】

【表 4 - 6】

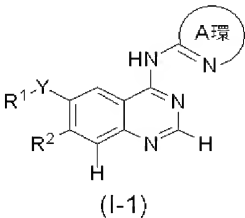

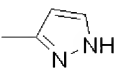



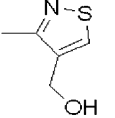

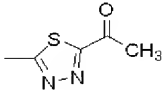

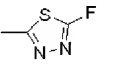



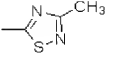



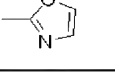



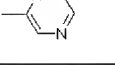

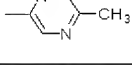

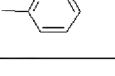



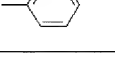

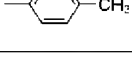

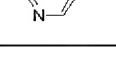




Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

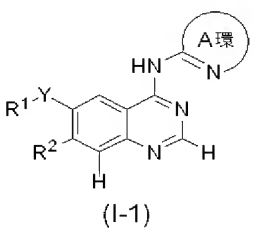

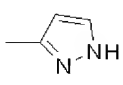



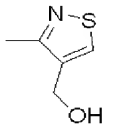

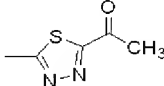

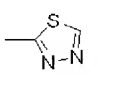

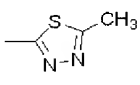

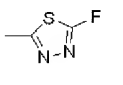



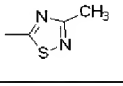



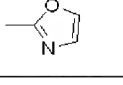



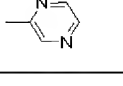

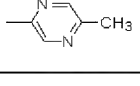

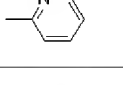

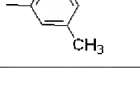

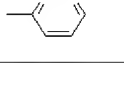

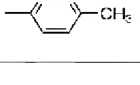
【表 5 - 2】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5－3】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 4】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 0 8 7 】

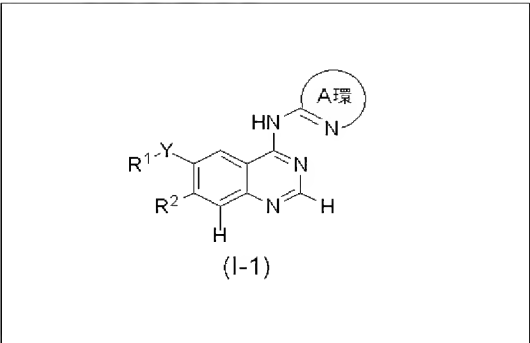
【表 5 - 5】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 6】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H					

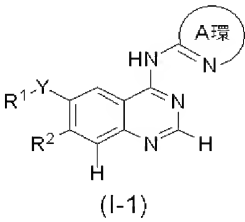

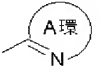




































【表 5－7】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 0 9 0 】

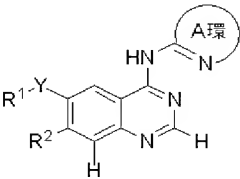
【表 5－8】

<div><p>(I-1)</p></div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

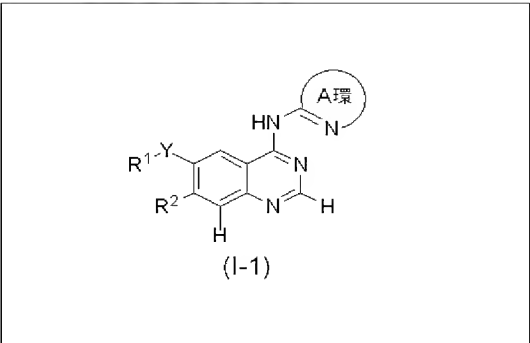
【表 5 - 9】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1 0】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1 2】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1 3】

<div> <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 0 9 6 】

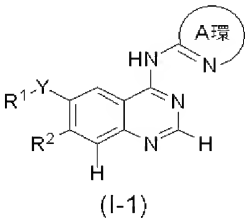

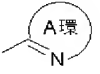

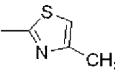

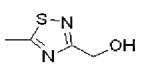

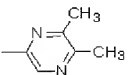

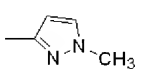

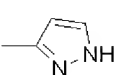



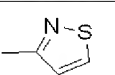

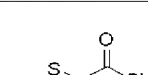

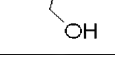

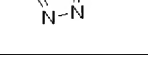

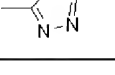

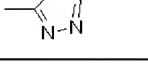

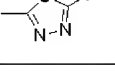

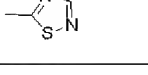

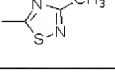

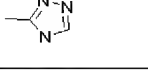

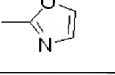

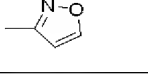

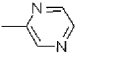

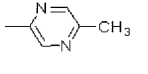
【表 5－14】

<div><p>(I-1)</p></div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

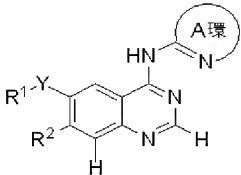



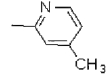



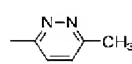



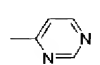

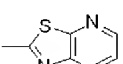

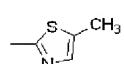

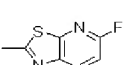

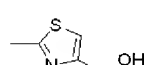

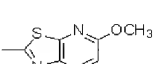

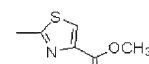

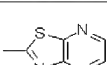

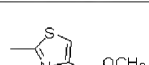

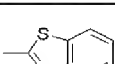

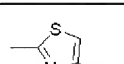



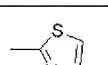
【表 5－15】

<div><p>(I-1)</p></div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1 6】

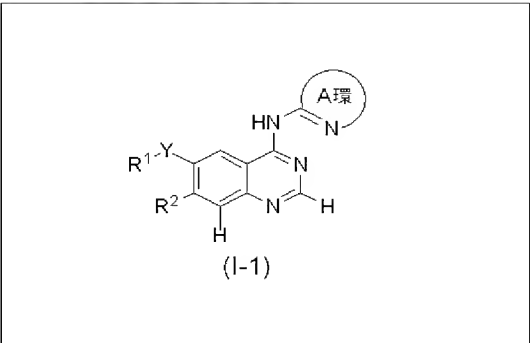
<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 5 - 1 7】

<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 0 0 】

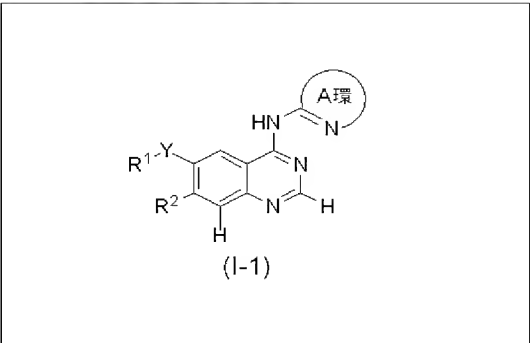
【表 5 - 1 8】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 0 1 】

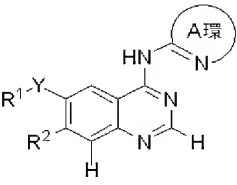







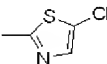



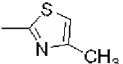

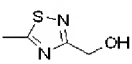

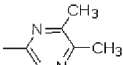

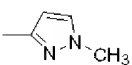

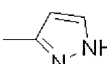



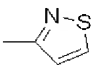

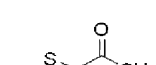



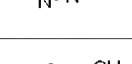

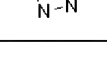



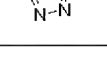


【表 5 - 1 9】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

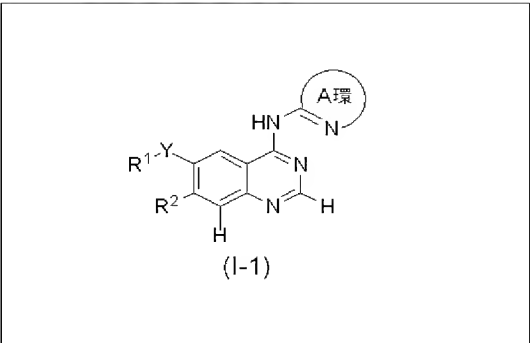
【 0 1 0 2】

【表 5－20】

<div><p>(I-1)</p></div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【0103】

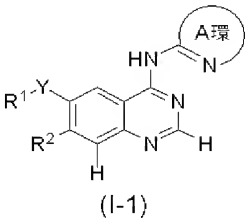
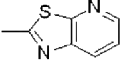
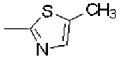
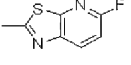
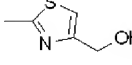
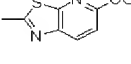
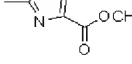
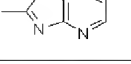
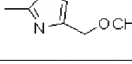
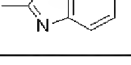
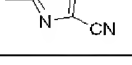
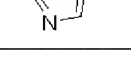
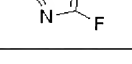
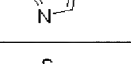
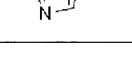
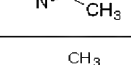
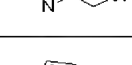
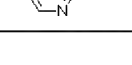
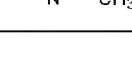
【表 5 - 2 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

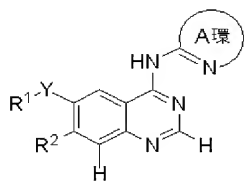


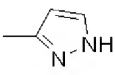
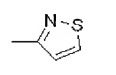
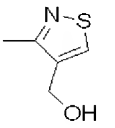
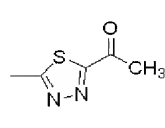
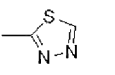
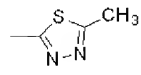
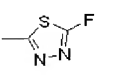
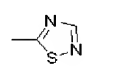
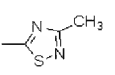
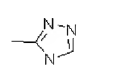
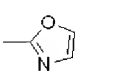
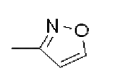
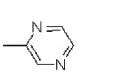
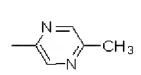
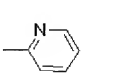
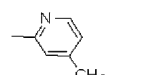
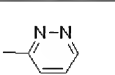
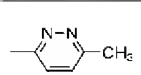
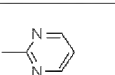
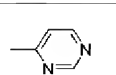
【 0 1 0 4 】

【表 6－1】

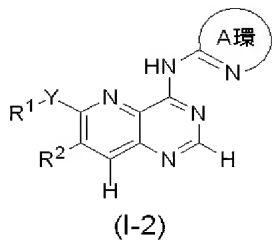
<div>  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	

【 0 1 0 5 】

【表 6 - 2】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-1)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	

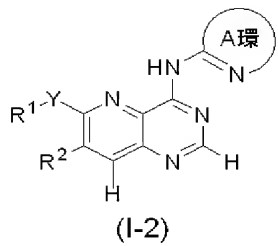
【表 7 - 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 0 7 】

【表 7 - 2】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

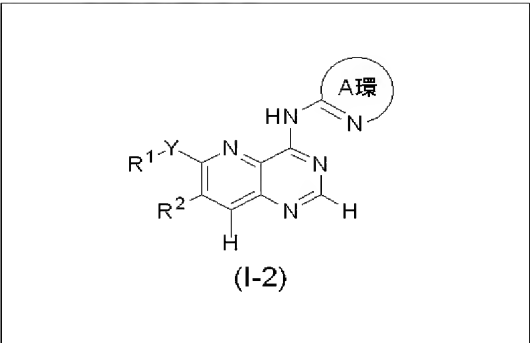
【 0 1 0 8 】

【表 7 - 3】

<div> <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 0 9 】

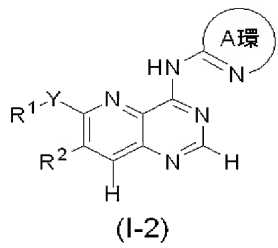
【表 7 - 4】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 1 0 】

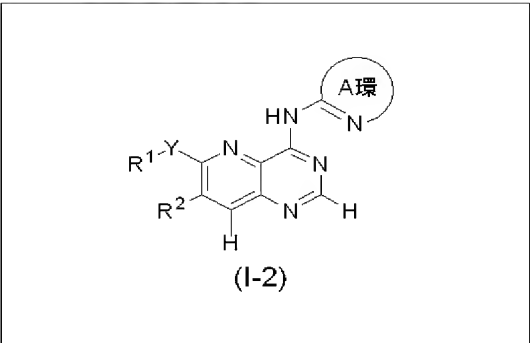
【表 7 - 5】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 1 1 】

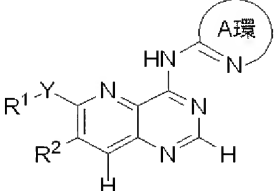

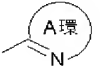

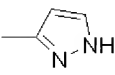

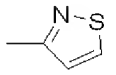

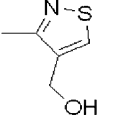

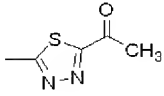

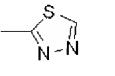

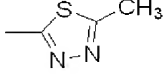

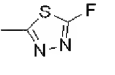

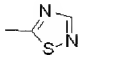

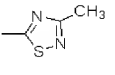

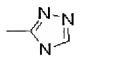

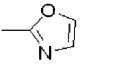

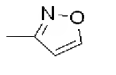

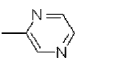

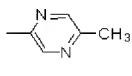

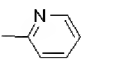

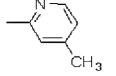
【表 8 - 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

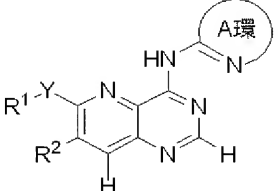

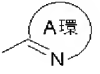





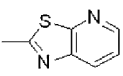

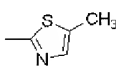

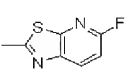

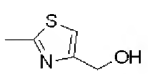

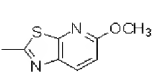

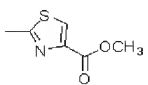

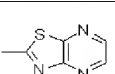

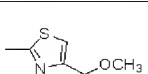

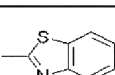

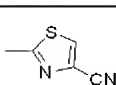



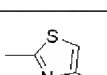

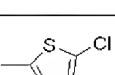



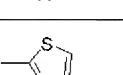

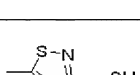
【 0 1 1 2 】

【表 8 - 2】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

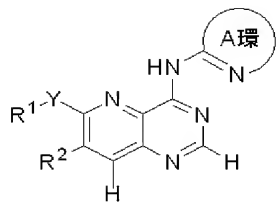

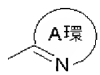

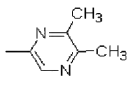

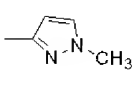

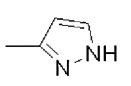

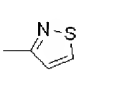

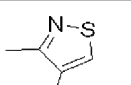

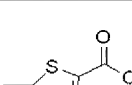

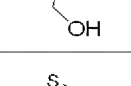

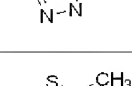

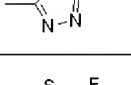

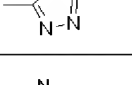

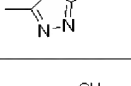

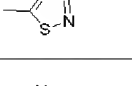

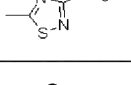

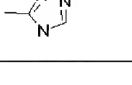

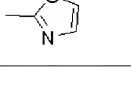

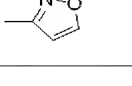

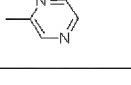

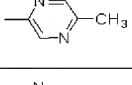
【 0 1 1 3 】

【表 8－3】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

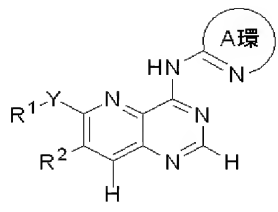

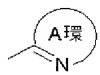








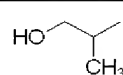
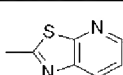
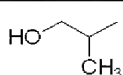
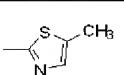
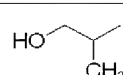
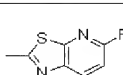
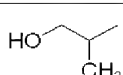
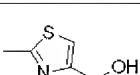
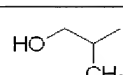
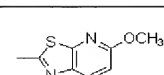
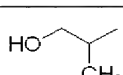
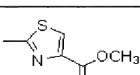
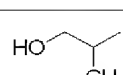
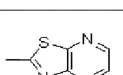
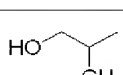
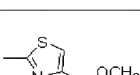
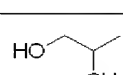
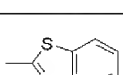
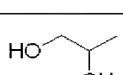
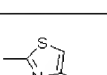
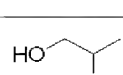

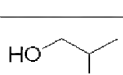
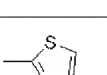
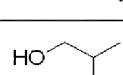
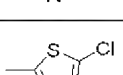
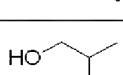

【 0 1 1 4 】

【表 8－4】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

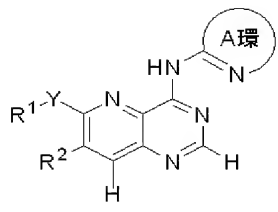

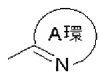
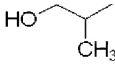
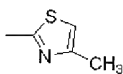
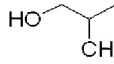
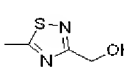
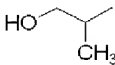
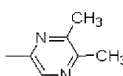
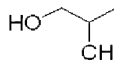
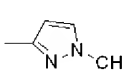
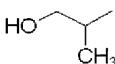
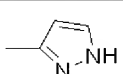
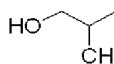
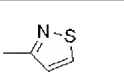
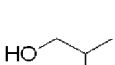
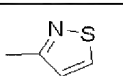
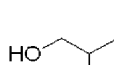
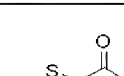

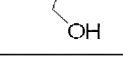

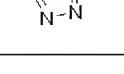
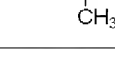
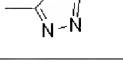
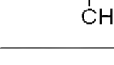
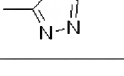
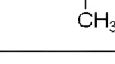
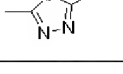
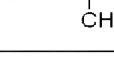
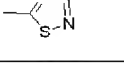
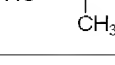
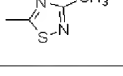

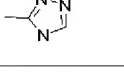
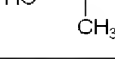
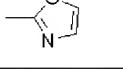
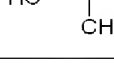
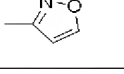
【 0 1 1 5 】

【表 8－5】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

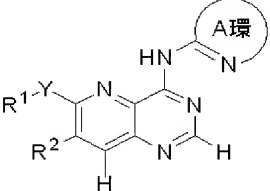


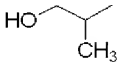

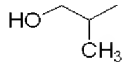

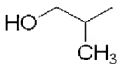

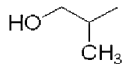
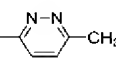
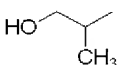

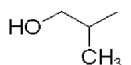

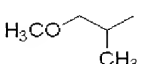
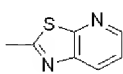
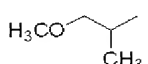
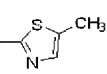
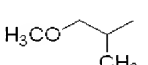
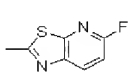
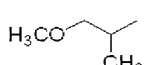
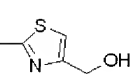
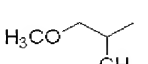
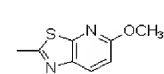
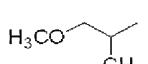
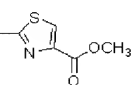
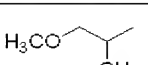
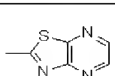
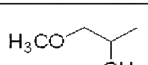
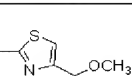
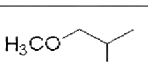
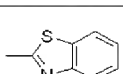
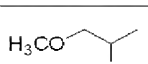

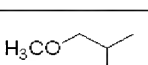

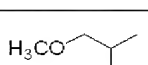

【 0 1 1 6 】

【表 8 - 6】

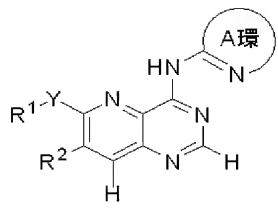

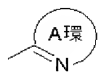
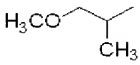
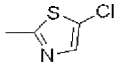
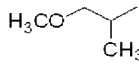

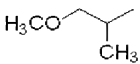
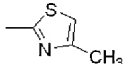
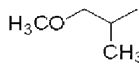
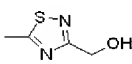
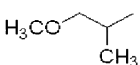
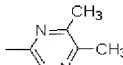
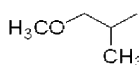
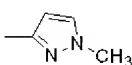
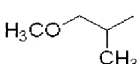
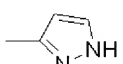
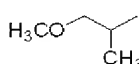

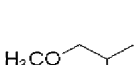
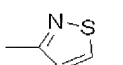
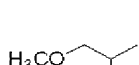
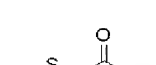

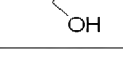

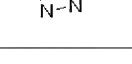
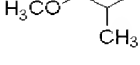
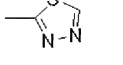
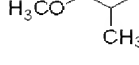

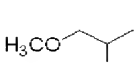
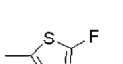
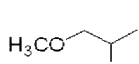





<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 1 7 】

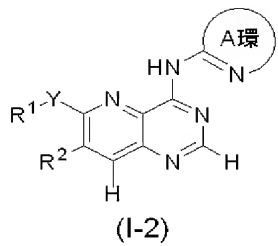
【表 8－7】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【表 8 - 8】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

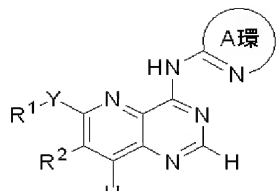

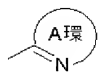
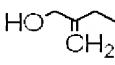
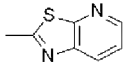
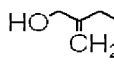
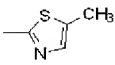
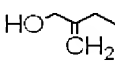
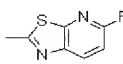
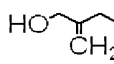
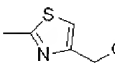
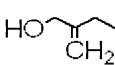
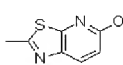
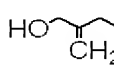
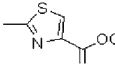
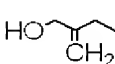
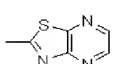
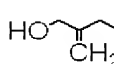
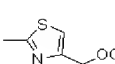
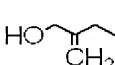
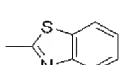
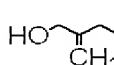
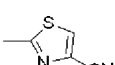
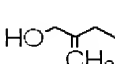
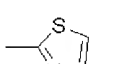
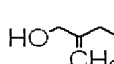
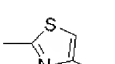
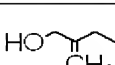
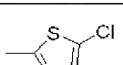
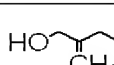
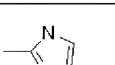
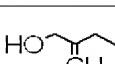
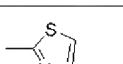
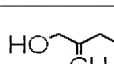
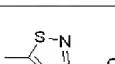
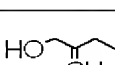
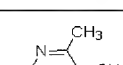
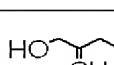
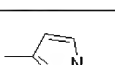
【表 8－9】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	
O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		O	H ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	

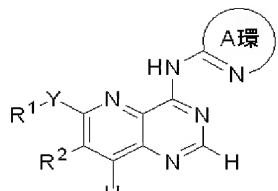

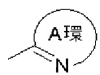
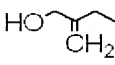
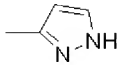
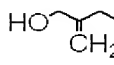
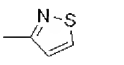
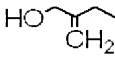
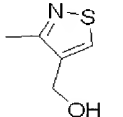
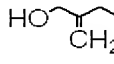
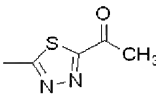
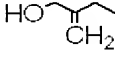
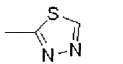
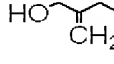
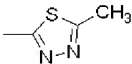
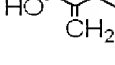
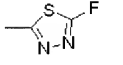
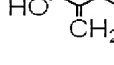
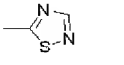
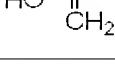
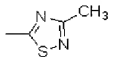
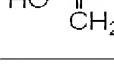
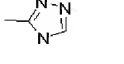
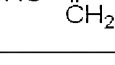
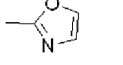
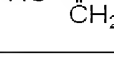
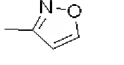
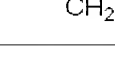
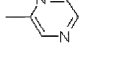
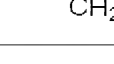
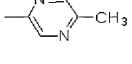
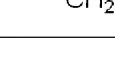
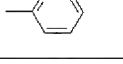
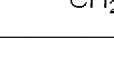
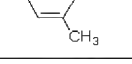
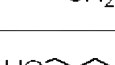
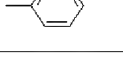
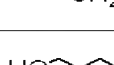
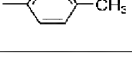
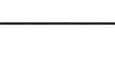
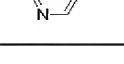
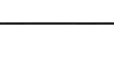
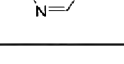
【 0 1 2 0 】

【表 9 - 1】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

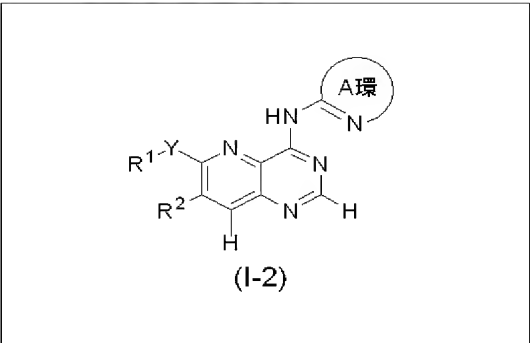
【 0 1 2 1 】

【表 9 - 2】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 2 2 】

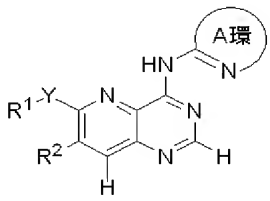



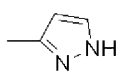

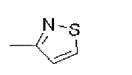

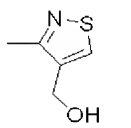

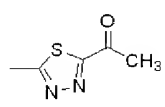

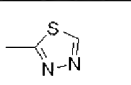

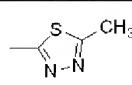

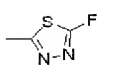

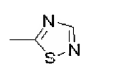

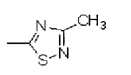

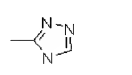

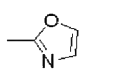

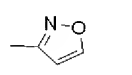

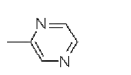

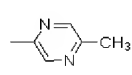

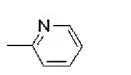

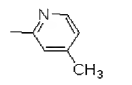

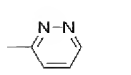

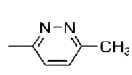
【表 1 0 - 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

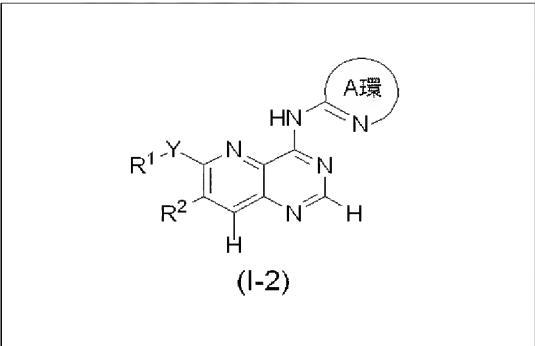
【 0 1 2 3 】

【表 1 0 - 2】

<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

【 0 1 2 4 】

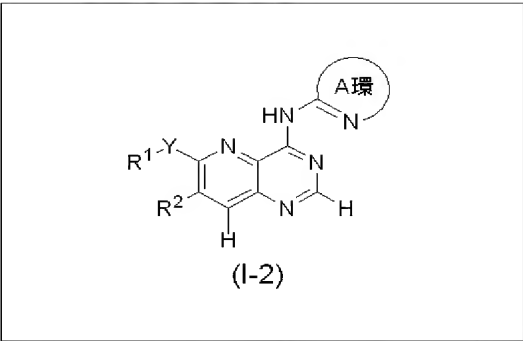
【表 1 0 - 3】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

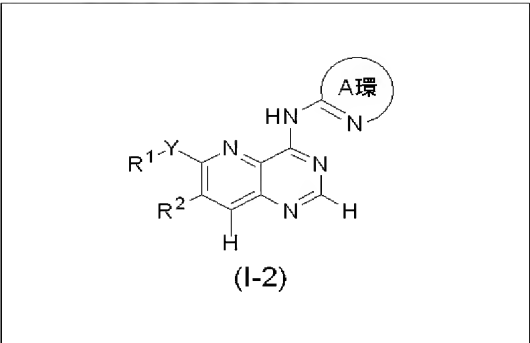
【 0 1 2 5】

【表 1 0 - 4】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	
O		H		O		H	

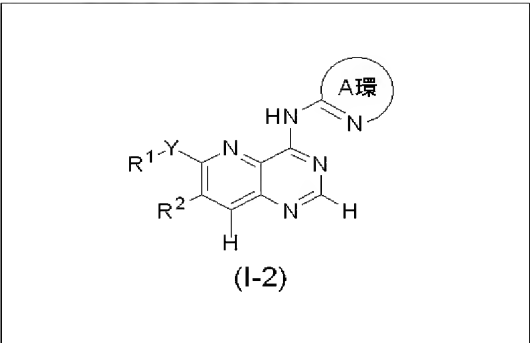
【表 1 0 - 5】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O		H		O		H	
O		H		O		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

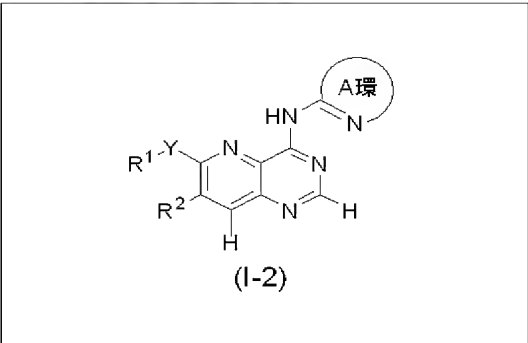
【 0 1 2 7 】















【表 1 0 - 6】



Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 1 0 - 7】



Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

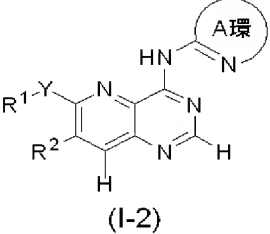

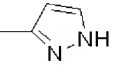



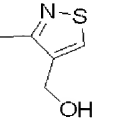

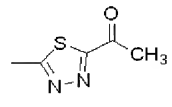

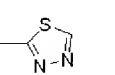

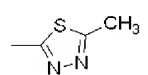

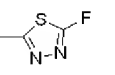



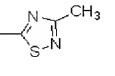



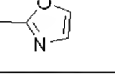



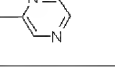

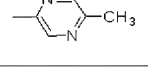

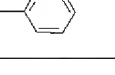

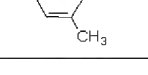

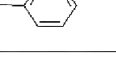

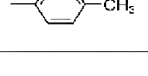
【 0 1 2 9 】

【表 1 1 - 1】

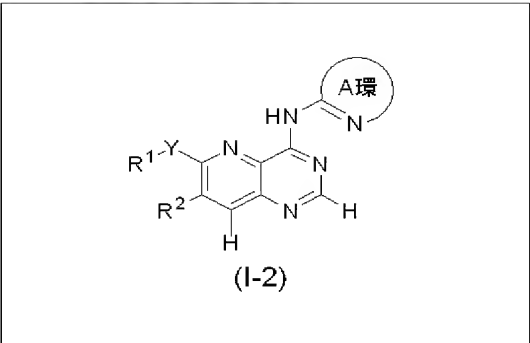
<div> <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 3 0 】

【表 1 1 - 2】

<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

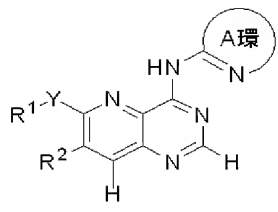

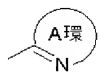

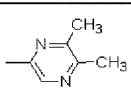

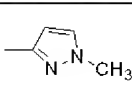

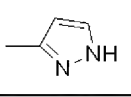

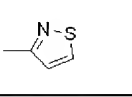

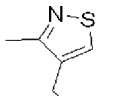

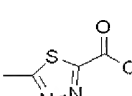

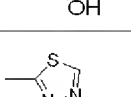

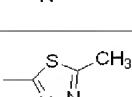

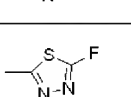

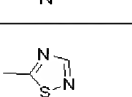

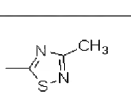

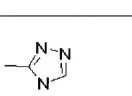

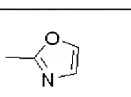

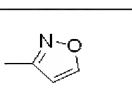

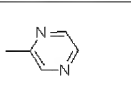

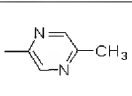

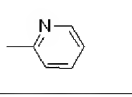

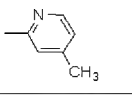
【表 1 1 - 3】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

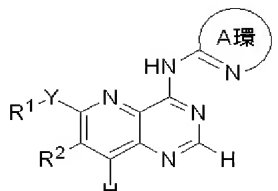




































【 0 1 3 2 】

【表 1 1 - 4】

<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

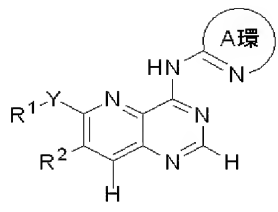

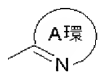
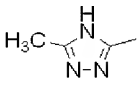
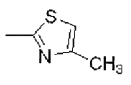
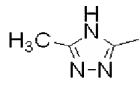
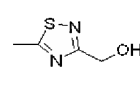
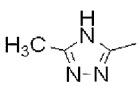
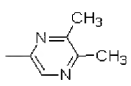
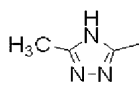
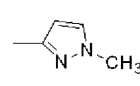
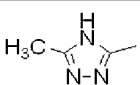
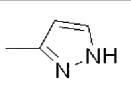
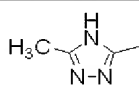
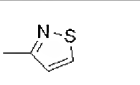
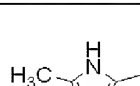
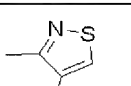
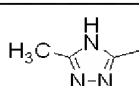
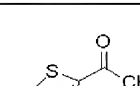
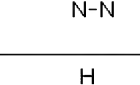
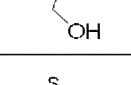
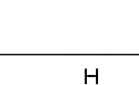
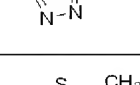
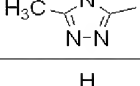
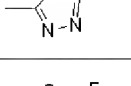
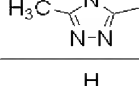
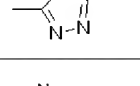
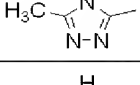
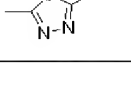
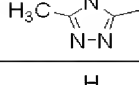
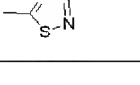
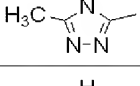
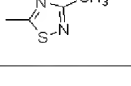
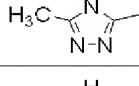
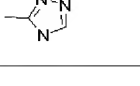
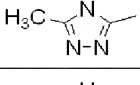
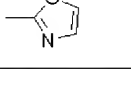
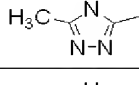
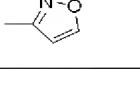
【 0 1 3 3 】

【表 1 1 - 5】

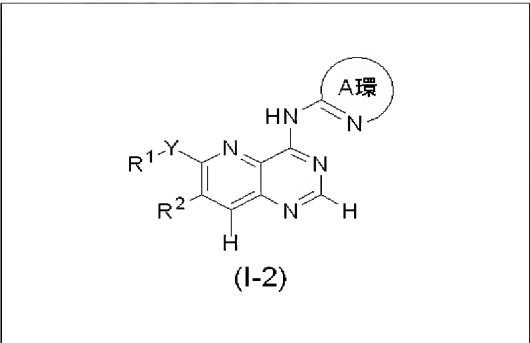
<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 3 4 】

【表 1 1 - 6】

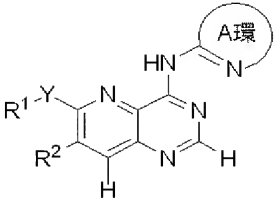

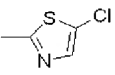



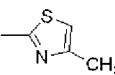

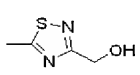

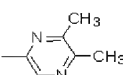

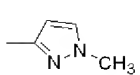

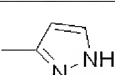



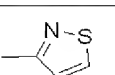

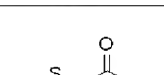

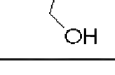

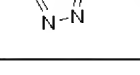

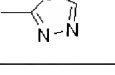



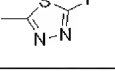



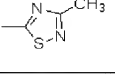
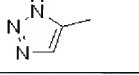

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 1 1 - 7】

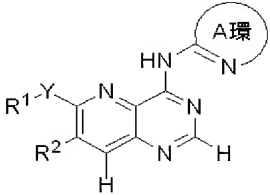




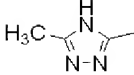
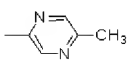


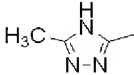
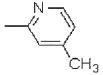


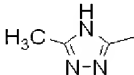
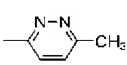


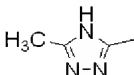


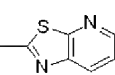

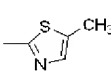

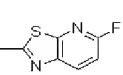

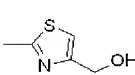

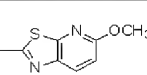

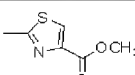

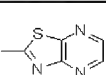

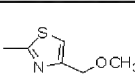

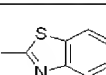

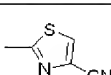


Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 1 1－8】

<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 1 1 - 9】

<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

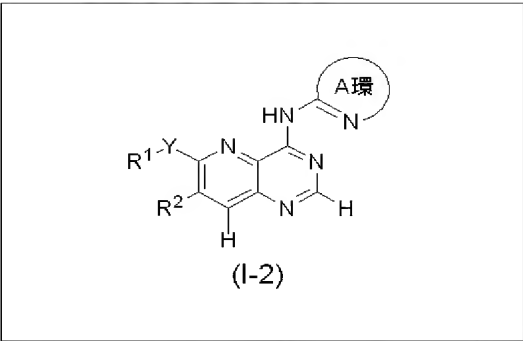
【 0 1 3 8】

【表 1 1 - 1 0】

<div> <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 3 9 】

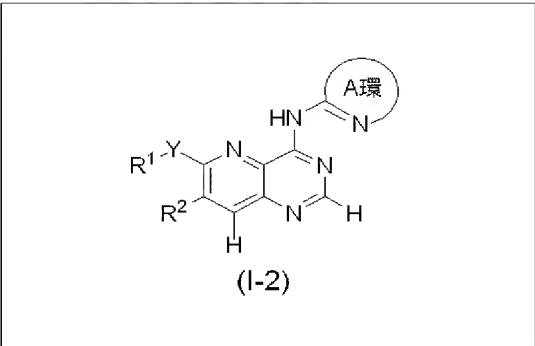
【表 1 1 - 1 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

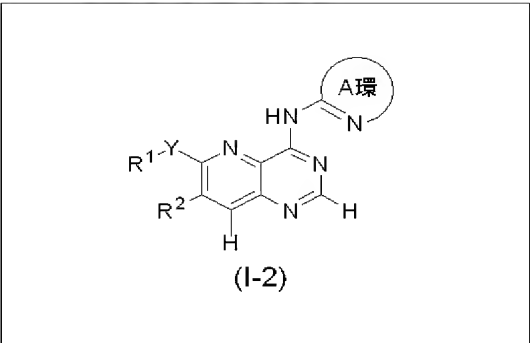
【 0 1 4 0】

【表 1 1 - 1 2】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

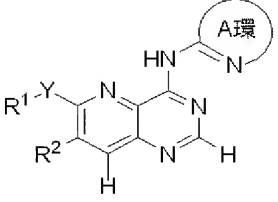

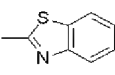

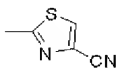

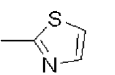

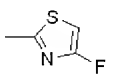

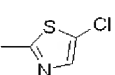

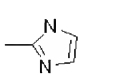

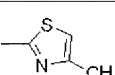

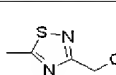

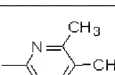

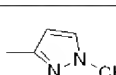

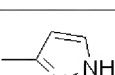

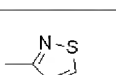

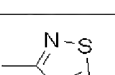



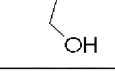

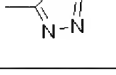

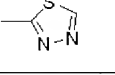

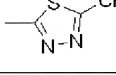

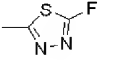

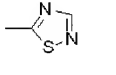
【表 1 1 - 1 3】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

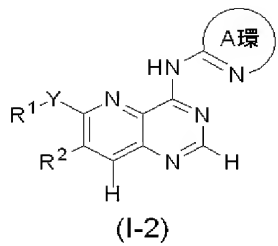
【 0 1 4 2】

【表 1 1 - 1 4】

<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 4 3 】

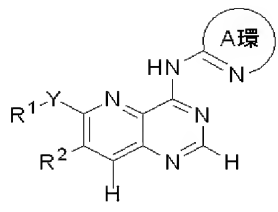

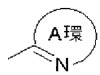

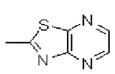

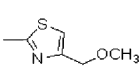

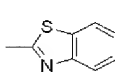

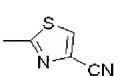

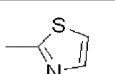

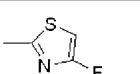

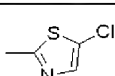

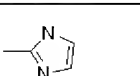

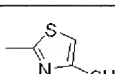

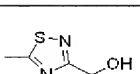

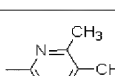

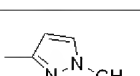

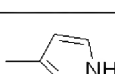

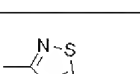

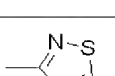

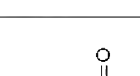

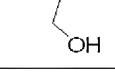

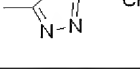
【表 1 1 - 1 5】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	





































【 0 1 4 4 】

【表 1 1 - 1 6】

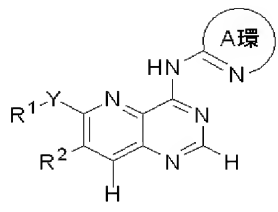

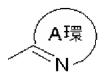

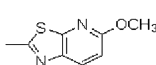

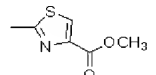

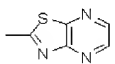

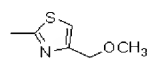

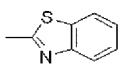

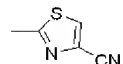



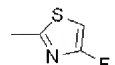

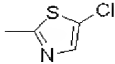



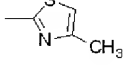

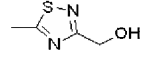

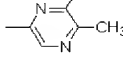

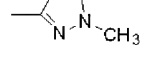

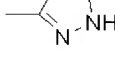



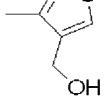

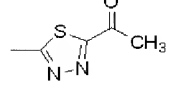
<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 4 5】

(I-2)

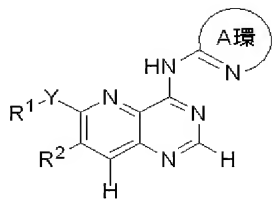
































Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【表 1 1 - 1 8】

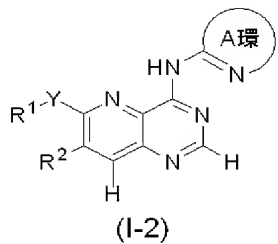
<div style="text-align: center;">  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²		Y	R ¹	R ²	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

【 0 1 4 7 】

【表 1 1 - 1 9】

<div>  <p>(I-2)</p> </div>							
Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	
S		H		S		H	

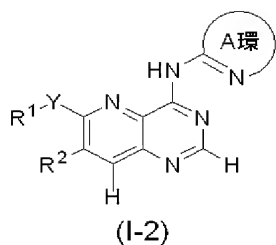
【表 1 2 - 1】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	

【 0 1 4 9 】

【表 1 2 - 2】



Y	R ¹	R ²	A環	Y	R ¹	R ²	A環
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	
O	H	H		O	H	H	

【0150】

また、本発明に係る置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

【0151】

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、

すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

【0152】

本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

【0153】

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

【0154】

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）とインスリン非依存性糖尿病（NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus）のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

【0155】

また、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱されている。

【0156】

本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

【0157】

また、II型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このII型糖尿病に対しても有用である。

【0158】

以下に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

【0159】

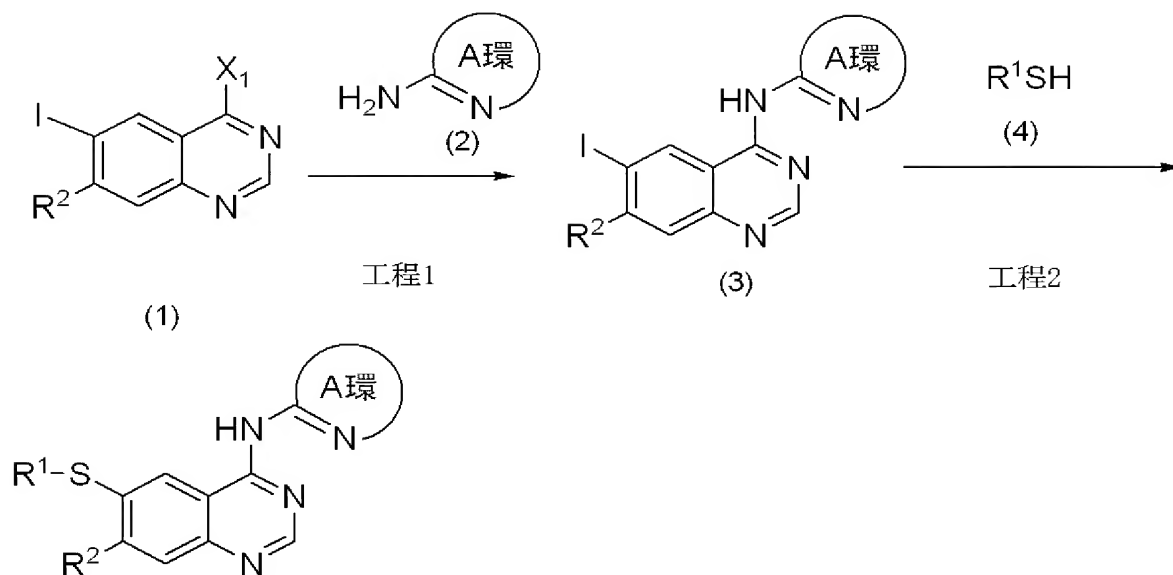
本発明に係る化合物（I-3）は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。なお、本発明に係る化合物（I）は、通常の液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することができる。

【0160】

本発明に係る化合物は、好ましくは例えば以下の方法により製造することができる。

【0161】

【化 1 1】



【0 1 6 2】^(I-3)

【式中、 X_1 は、ハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ】

(工程 1) 本工程は、化合物 (1) と化合物 (2) とを反応させて、化合物 (3) を製造する方法である。

【0 1 6 3】

化合物 (2) 中の X_1 としては、塩素原子が好ましい。

【0 1 6 4】

本工程において用いられる化合物 (2) の量は、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

【0 1 6 5】

反応時間は、通常 0.1 乃至 24 時間、好ましくは 1 乃至 10 時間である。

【0 1 6 6】

反応温度は、通常室温乃至溶媒の沸点温度又は 200 度、好ましくは 80 度乃至 150 度である。

【0 1 6 7】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば、フェノール、トルエン、キシレン、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられ、中でも、フェノール、エタノール、イソプロパノールが好ましく、フェノールがより好ましい。

【0 1 6 8】

このようにして得られる化合物 (3) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

【0 1 6 9】

(工程 2) 本工程は、塩基及び銅塩の存在下、化合物 (3) とチオール化合物 (4) とを反応させて、本発明に係る化合物 (I-3) を製造する方法である。

【0 1 7 0】

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酸化銅等が挙げられる。

【0 1 7 1】

本工程において用いられる銅塩の量は、化合物（３）１当量に対して、通常０．０１乃至２０当量、好ましくは０．１乃至３当量、より好ましくは０．２乃至１当量である。

【０１７２】

本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン（ＤＢＵ）、１，５－アザビシクロ〔４．３．０〕ノナー５－エン（ＤＢＮ）等の第３級脂肪族アミン；例えばピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えばカリウム－tert－ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えばアルカリ金属炭酸塩及びピリジン等の芳香族アミンが好ましく、特に例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ピリジンがより好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、用いられる化合物（３）の量及び溶媒の種類により異なるが、化合物（３）１当量に対して、通常０．５乃至１０当量、好ましくは１乃至５当量、より好ましくは１乃至３当量である。

【０１７３】

反応時間は、通常０．１時間乃至５０時間であり、好ましくは０．５時間乃至２０時間、より好ましくは１時間乃至１０時間である。

【０１７４】

反応温度は、通常５０度乃至２００度であり、好ましくは８０度乃至１７０度、より好ましくは１００度乃至１６０度である。

【０１７５】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリン、エタノール、イソプロパノール、ジメトキシエタン等が挙げられ、これらのうち、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリンが好ましく、DMA、DMFがより好ましい。

【０１７６】

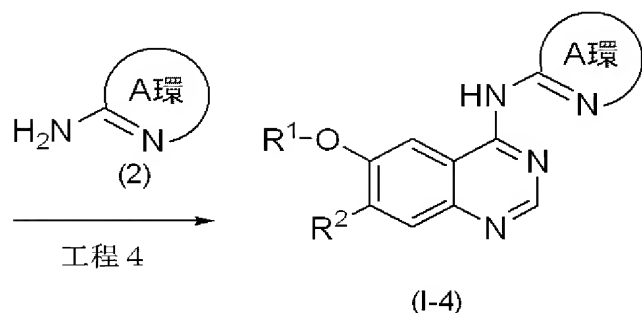
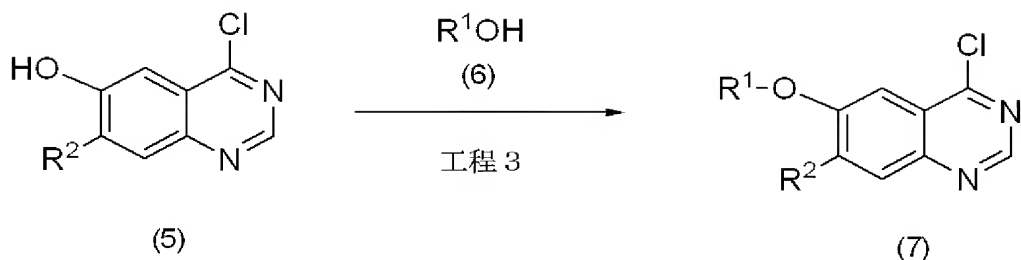
このようにして得られる本発明に係る化合物（Ｉ－３）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【０１７７】

また、本発明に係る化合物（Ｉ－４）は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【０１７８】

【化 1 2】



【0 1 7 9】

【式中、各記号は前記定義に同じ】

(工程 3) 本工程は、化合物 (5) と化合物 (6) をと反応させて、化合物 (7) を製造する反応である。本反応は、いわゆる Mitsunobu 反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法（例えば、(Mitsunobu, O) 著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第 1 巻、1981 年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 1 8 0】

本工程において用いられる化合物 (6) の量は、化合物 (5) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

【0 1 8 1】

本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

【0 1 8 2】

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物 (5) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量であり、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

【0 1 8 3】

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

【0 1 8 4】

用いられるアゾ化合物の量は、化合物 (5) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

【0 1 8 5】

反応時間は、通常 1 乃至 48 時間、好ましくは 4 乃至 12 時間である。

【0 1 8 6】

反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 15 乃至 30 度である。

【0 1 8 7】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

【0188】

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。
(工程4) 本工程は、化合物(7)と前記化合物(2)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-4)を製造する方法である。

【0189】

本工程における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程1と同様である。

【0190】

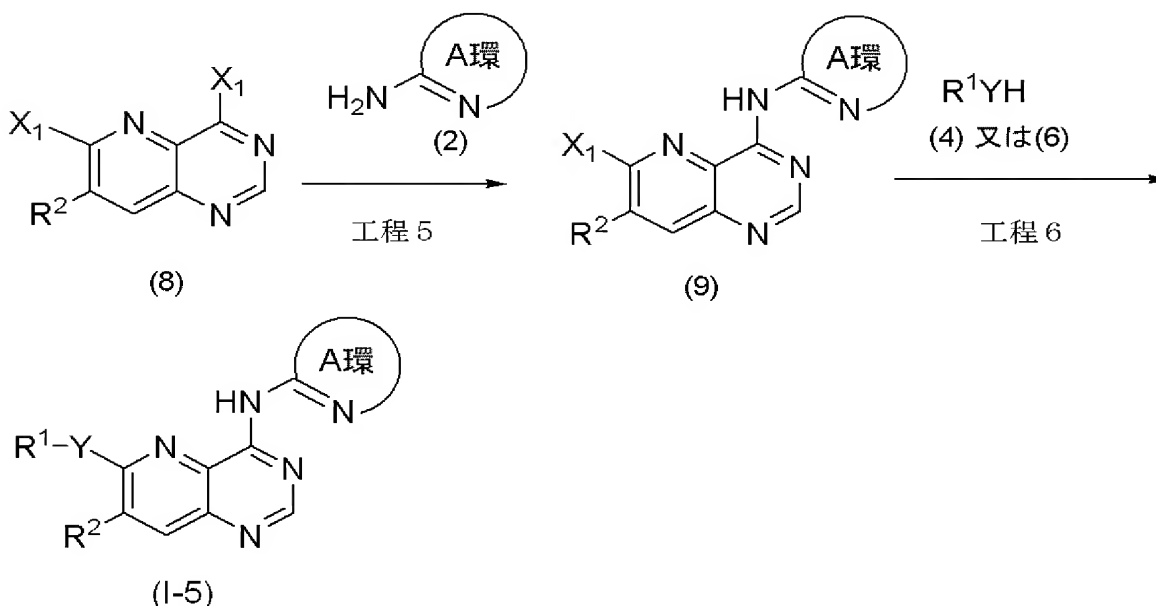
このようにして得られる本発明に係る化合物(I-4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0191】

また、本発明に係る化合物(I-5)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0192】

【化13】



【0193】

【式中、各記号は前記に同じ】

(工程5) 本工程は、化合物(8)と前記化合物(2)とを反応させることにより、化合物(9)を製造する方法である。

【0194】

X₁としては、塩素原子が好ましい。

【0195】

本反応における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程1と同様である。

【0196】

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離することなく、次工程に付すことができる。

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物(9)と化合物(4)又は(6)とを反応さ

せることにより、本発明に係る化合物（I-5）を製造する方法である。

【0197】

本工程において用いられる化合物（4）又は（6）の量は、化合物（9）1当量に対して、1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

【0198】

本工程において用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン（DBU）、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン（DBU）、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシドがより好ましい。

【0199】

本工程において用いられる塩基の量は、化合物（9）1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

【0200】

用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、不活性溶媒が好ましく、具体的には、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、tert-アミルアルコール等が好ましく、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等がより好ましい。

反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

反応温度は、通常-20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物（I-5）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明によって提供される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物（I）に包含される上記式（I-3）、（I-4）又は（I-5）の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

【0201】

具体的には、上記式（I-3）、（I-4）又は（I-5）の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

【0202】

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式（I）の化合物は、式（I）の化合物と担体物質とを組み合わせ用いることができる。

【0203】

本発明に係る式（I）の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

【0204】

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

【0205】

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

【0206】

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式（I）の化合物を約0.001mgから約100mg（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式（I）の化合物を約0.1mgから10mgである。

【0207】

上述したように、医薬組成物は、式（I）の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。医薬上許容される担体と組み合わせ、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式（I）の化合物が含まれる組成物が好ましい。

【0208】

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾルなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

【0209】

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

【0210】

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

【0211】

上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200 及び 4, 008, 719 に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

【0212】

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と 1 又は 2 以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

【0213】

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1 又は 2 以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約 1 mg 乃至 1 g 含み、各カシュー剤又はカプセル剤は、活性成分を約 1 mg 乃至 500 mg 含む。

式（I）の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

【0214】

【表 13】

注射用懸濁液（I. M.）

	mg/ml
式（I）の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Twee n 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

【0215】

【表 1 4】

錠剤

	mg/tablet
式（I）の化合物	25
メチルセルロース	415
T w e e n 8 0	14. 0
ベンジルアルコール	43. 5
ステアリン酸マグネシウム	2. 5

合計 500mg

【 0 2 1 6 】

【表 1 5】

カプセル剤

	mg/capsule
式（I）の化合物	25
ラクトースパウダー	573. 5
ステアリン酸マグネシウム	1. 5

合計 600mg

【 0 2 1 7 】

【表 1 6】

エアロゾール

	1 容器あたり
式（I）の化合物	24mg
レシチン、NF L i q. C o n c.	1. 2m g
トリクロロフルオロメタン、NF	4. 025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12. 15 g

【 0 2 1 8 】

式（I）の化合物は、2型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式（I）の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

【 0 2 1 9 】

式（I）の化合物は、1又は2以上の薬剤と同時に使用する場合には、式（I）の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式（I）の化合物に加えて、1又は2以上の他の活性成分も含む。式（I）の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- （a）ビスーグアニド（例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン）
- （b）P P A R アゴニスト（例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン）
- （c）インスリン
- （d）ソマトスタチン

(e) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び

(f) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロバミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レバグリニド)

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

【0220】

次に本発明に係る化合物(I)で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

【0221】

前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス(Diabetes)、第45巻、第1671頁-1677頁、1996年等) 又はそれに準じた方法によって行うことができる。

【0222】

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

【0223】

このアッセイで使用するrecombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma)で精製した。

【0224】

アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol)を69 μ l分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1 μ l加えた。次に、水中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20 μ lを分注した後、基質である25mMグルコースを10 μ l加え、反応を開始させる (最終グルコース濃度=2.5mM)。

【0225】

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

【0226】

DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、E_{max}(%)及びEC₅₀(μ M)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

【0227】

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下記表17に示す。

【0228】

【表 1 7】

(本発明化合物のGK活性化能)

化合物番号	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μ M)
実施例1	1000	0.18
実施例22	860	0.08
実施例31	1050	0.09

【0 2 2 9】

本発明に係る化合物は上記表 1 7 に示したように、E_{max} 及び E C 5 0 を指標として、優れた G K 活性化能を有している。

【実施例】

【0 2 3 0】

以下において、製剤例及び実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例 1

実施例 1 の化合物 1 0 部、重質酸化マグネシウム 1 5 部及び乳糖 7 5 部を均一に混合して、3 5 0 μ m 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例 2

実施例 1 の化合物 4 5 部、澱粉 1 5 部、乳糖 1 6 部、結晶性セルロース 2 1 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 3 0 部を均一に混合した後、破砕造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1 4 1 0 乃至 1 7 7 μ m の大きさの顆粒剤とする。

製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 9 6 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 1 0 mm の錠剤を作製する。

製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 9 0 部に対して結晶性セルロース 1 0 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

【0 2 3 1】

以下において、製剤例、実施例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0 2 3 2】

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして S i l i c a g e l 6 0 F 2 4 5 (M e r c k) を、検出法として U V 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、W a k o g e l T M C - 3 0 0 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、L C - S O R B T M S P - B - O D S (C h e m c o) 又は Y M C - G E L T M O D S - A Q 1 2 0 - S 5 0 (山村化学研究所) を用いた。

【0 2 3 3】

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i - B u : イソブチル基

n - B u : n - ブチル基

t - B u : t - ブチル基

M e : メチル基

E t : エチル基

P h : フェニル基

i - P r : イソプロピル基

n-P r : n-プロピル基
C D C l ₃ : 重クロロホルム
C D ₃ O D : 重メタノール
D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

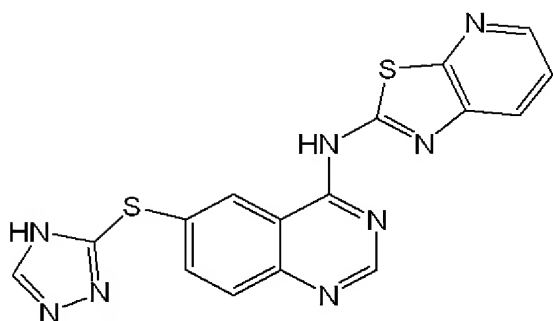
下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット
d : ダブルレット
d d : ダブルダブルレット
t : トリプレット
m : マルチプレット
b r : ブロード
b r s : ブロードシングレット
q : カルテット
J : カップリング定数
H z : ヘルツ

実施例 1

【 0 2 3 4 】

【 化 1 4 】



【 0 2 3 5 】

【 6 - (4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル スルファニル) - キナゾリン - 4 - 4 - イル] - チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン

4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン 1.00 g (3.44 mmol) とチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン-2-イル-アミン 0.70 g (4.64 mmol) をフェノール (10 ml) 中、135度で4時間加熱撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、1 N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、(6-ヨード-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン-2-イル-アミン 486 mg (収率 : 35%) を黄色固体として得た。

【 0 2 3 6 】

得られたヨード体 80 mg (0.197 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (2 ml) に、ヨウ化銅 38 mg (0.197 mmol)、炭酸セシウム 128 mg (0.394 mmol) 及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 30 mg (0.295 mmol) を加えた後、140度で5時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) により精製し、表題化合物 15 mg (収率 : 20%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (C D C l ₃) δ : 7.43 - 7.46 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.69 (1H, s)

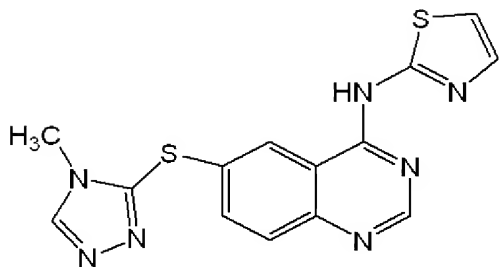
ESI-MS (m/e) : 379 [M+H]⁺

上記実施例1と同様の方法により、実施例2-21の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

実施例2

【0237】

【化15】



【0238】

〔6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル〕-チアゾール-2-イル-アミン

実施例2の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-チアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

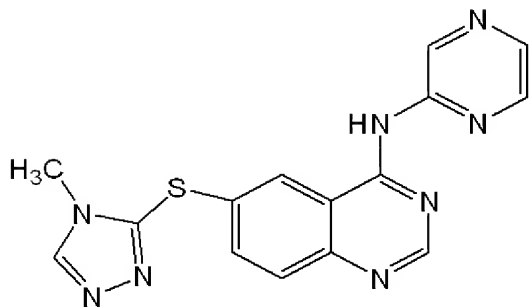
¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.66 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 8.00-8.35 (2H, m), 8.49 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 342 [M+H]⁺

実施例3

【0239】

【化16】



【0240】

〔6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル〕-ピラジン-2-イル-アミン

実施例3の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

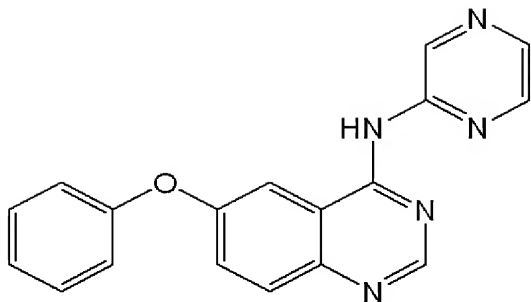
¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.68 (3H x 2/3, s), 3.70 (3H x 1/3, s), 7.38-7.70 (2H x 2/3, m), 7.77-7.98 (2H x 1/3, m), 8.03-8.62 (4H, m), 8.62 (1H x 2/3, brs), 8.70 (1H x 2/3, brs), 8.99 (1H x 1/3, brs), 10.00 (1H x 1/3, brs)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例 4

【0241】

【化17】



【0242】

(6-フェノキシキノゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

実施例4の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キノゾリン、2-アミノ-ピラジン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

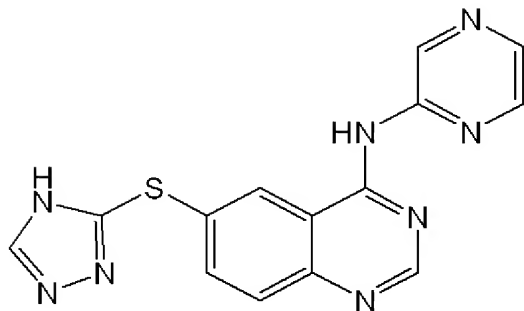
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.06–7.20 (2H, m), 7.35–7.52 (3H, m), 7.60–8.30 (5H, m), 8.37 (1H x 1/2, br s), 8.62 (1H x 1/2, br s), 8.89 (1H x 1/2, br s), 10.07 (1H x 1/2, br s)

ESI-MS (m/e): 316 [M+H]⁺

実施例 5

【0243】

【化18】



【0244】

[6-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キノゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

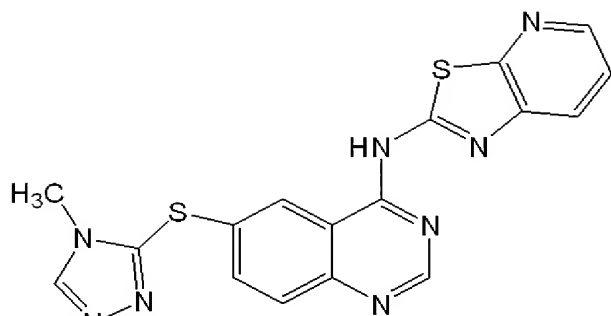
実施例5の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キノゾリン、2-アミノ-ピラジン及び3-メルカプト-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.85–7.98 (2H, m), 8.04–8.60 (4H, m), 8.63 (1H x 1/3, br s), 8.74 (1H x 1/3, br s), 8.85 (1H x 2/3, br s), 9.95 (1H x 2/3, br s)

ESI-MS (m/e): 323 [M+H]⁺

実施例 6

【0245】



【0246】

〔6-(4-メチル-4H-〔1,2,4〕トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔5,4-b〕ピリジン-2-イル-アミンの調製

実施例6の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ〔5,4-b〕ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

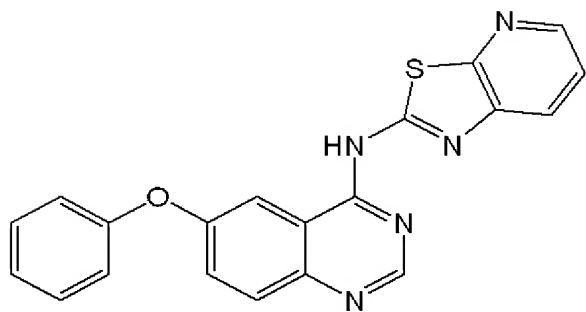
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.0, 4.4$ Hz), 7.70–7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, dd, $J=4.4, 1.6$ Hz), 8.57 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 393 [M+H]⁺

実施例7

【0247】

【化20】



【0248】

〔6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔5,4-b〕ピリジン-2-イル-アミン

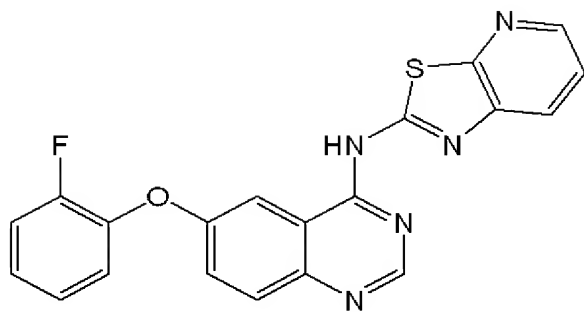
実施例7の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ〔5,4-b〕ピリジン-2-イル-アミン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.07–7.27 (3H, m), 7.32–7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, dd, $J=4.7, 1.5$ Hz)

ESI-MS (m/e): 372 [M+H]⁺

実施例8

【0249】



【0250】

【6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル】-チアゾロ【5,4-b】ピリジン-2-イル-アミン

実施例 8 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ【5,4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び2-フルオロフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

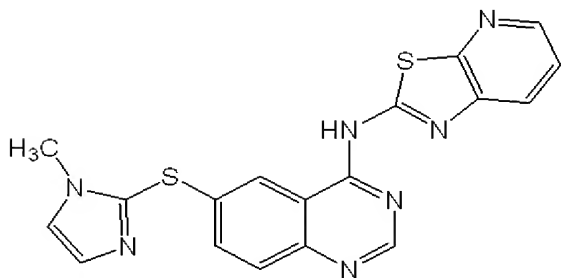
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.19–7.77 (6H, m), 7.77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, br. d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 390 [M+H]⁺

実施例 9

【0251】

【化 2 2】



【0252】

【6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-チアゾロ【5,4-b】ピリジン-2-イル-アミン

実施例 9 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ【5,4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプト-1-メチル-イミダゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

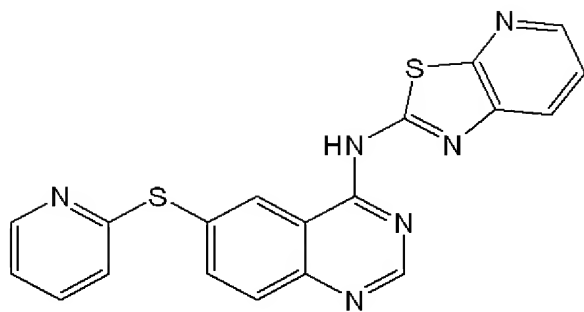
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.74 (3H, s), 7.15 (1H, br s), 7.41 (1H, br s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.43–8.00 (3H, m), 8.03 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 8.40–8.52 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 392 [M+H]⁺

実施例 10

【0253】

【化 2 3】



【0 2 5 4】

【6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン

実施例 10 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

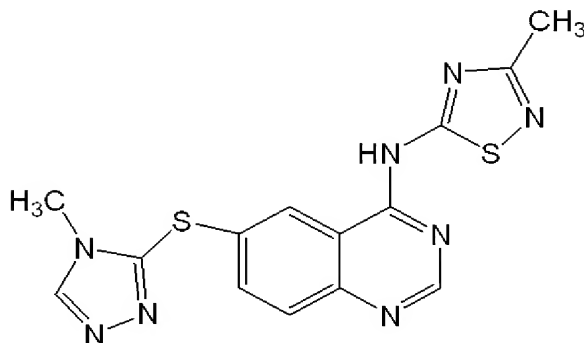
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.04-7.16 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, br. d, $J=8.7$), 7.90-8.04 (2H, m), 8.29 (1H, br s), 8.41-8.52 (2H, m), 8.33 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 389 [M+H]⁺

実施例 11

【0 2 5 5】

【化 2 4】



【0 2 5 6】

【6-(4-メチル-4H-【1, 2, 4】トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-(3-メチル-【1, 2, 4】チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 11 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、5-アミノ-2-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール及び3-メルカプト-2-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

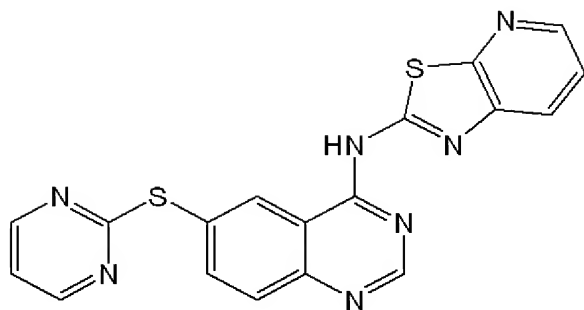
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.59 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.97 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 357 [M+H]⁺

実施例 12

【0 2 5 7】

【化 2 5】



【0 2 5 8】

【6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン

実施例 1 2 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

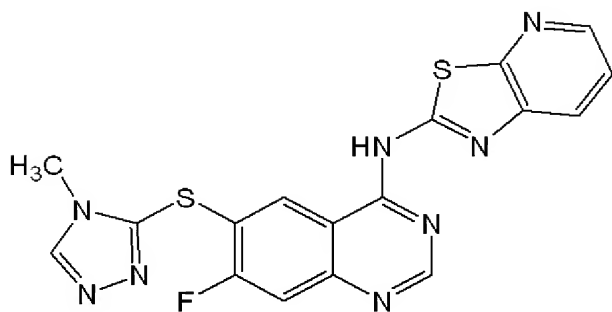
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.07 (1H, t, $J=4.8$), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.80-8.12 (3H, m), 8.40-8.60 (4H, m), 8.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 390 [M+H]⁺

実施例 1 3

【0 2 5 9】

【化 2 6】



【0 2 6 0】

【6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン

実施例 1 3 の化合物は、4-クロロ-7-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-2-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

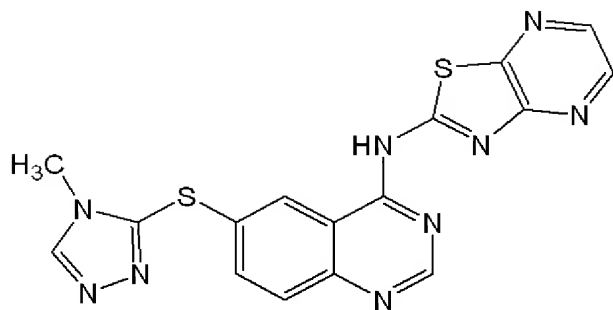
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.82 (3H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.59 (1H, br. d, $J=11.1$ Hz), 7.98 (1H, br. d, $J=8.1$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br. d, $J=4.8$ Hz), 8.60-8.90 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 411 [M+H]⁺

実施例 1 4

【0 2 6 1】

【化 2 7】



【0 2 6 2】

【6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-チアゾロ【4,5-b】ピラジン-2-イル-アミン

実施例 14 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ【5,4-b】ピラジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-2-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

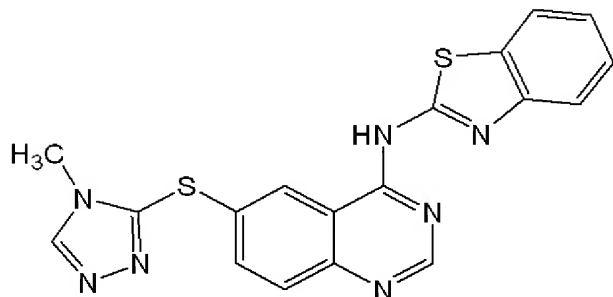
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 7.74–7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.77 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 394 [M+H]⁺

実施例 15

【0 2 6 3】

【化 2 8】



【0 2 6 4】

ベンズチアゾール-2-イル-【6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-アミン

実施例 15 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ベンズチアゾール及び3-メルカプト-2-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

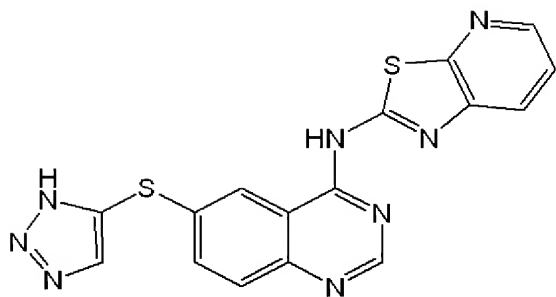
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.68 (3H, s), 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 7.79–7.81 (2H, m), 8.31–8.34 (2H, m), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 392 [M+H]⁺

実施例 16

【0 2 6 5】

【化 2 9】



【0 2 6 6】

〔6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン

実施例 16 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン及び 3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

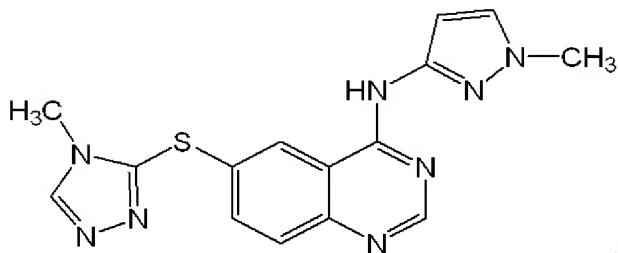
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.43 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.65-7.86 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 8.39-8.60 (3H, m)

ESI-MS (m/e): 379 [M+H]⁺

実施例 17

【0 2 6 7】

【化 3 0】



【0 2 6 8】

〔(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-〔6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル〕-アミン

実施例 17 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、3-アミノ-1-メチル-1H-[1, 2]ピラゾール及び 3-メルカプト-2-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

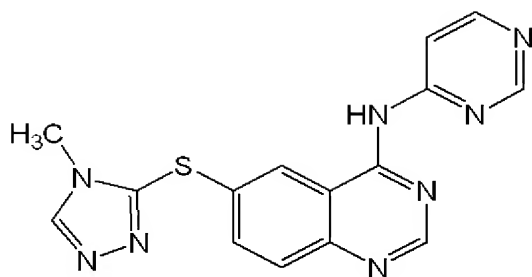
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 339 [M+H]⁺

実施例 18

【0 2 6 9】

【化 3 1】



【0270】

【6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 18 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、4-アミノピリミジン及び 3-メルカプト-2-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

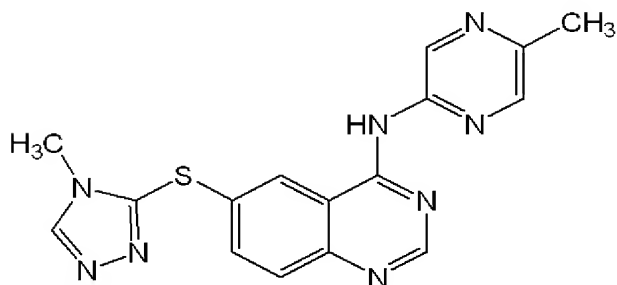
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.45 (1H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, br s), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 19

【0271】

【化 3 2】



【0272】

(5-メチル-ピラジン-2-イル)-【6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-アミン

実施例 19 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-5-メチルピラジン及び 3-メルカプト-2-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

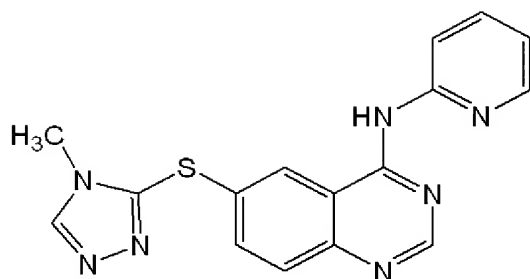
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.44 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.83 (1H, s), 9.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20

【0273】

【化 3 3】



【0 2 7 4】

【6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-ピリジン-2-イル-アミン

実施例 20 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノピリジン及び 3-メルカプト-2-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

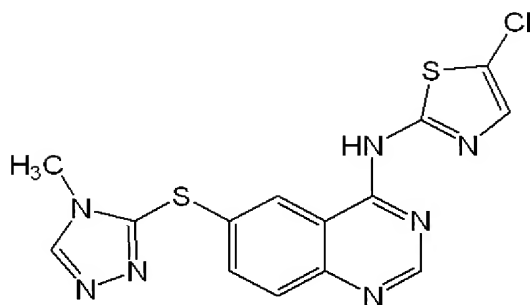
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 3.76 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.12 (1H, m), 8.26-8.37 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 336 [M+H]⁺

実施例 21

【0 2 7 5】

【化 3 4】



【0 2 7 6】

【(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-【6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル】-アミン

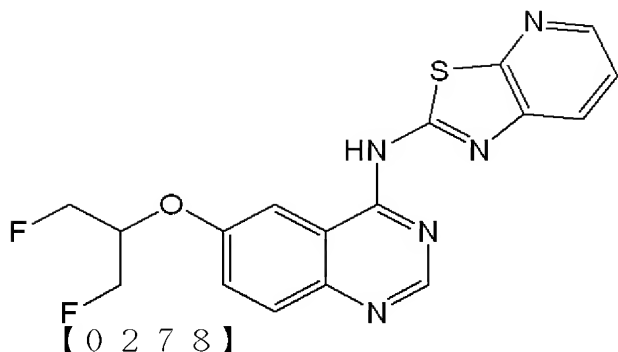
実施例 21 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-5-クロロチアゾール及び 3-メルカプト-2-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) δ : 3.72 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.70-7.78 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 376 [M+H]⁺

実施例 22

【0 2 7 7】



【6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル】-チアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン

4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン 500 mg (2.78 mmol)、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール 800 mg (8.33 mmol) 及びトリフェニルフォスフィン 2.18 g (8.33 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、ジエチルアゾジカルボキシレート 3.62 g (8.33 mmol) を室温で加えた。反応液をさらに室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）により精製し、4-クロロ-6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン 530 mg（収率：74%）を黄色固体として得た。

【0 2 7 9】

得られたクロロ体 38 mg (0.147 mmol) とチアゾロ【5, 4-b】ピリジン-2-イル-アミン 22 mg (0.147 mmol) をフェノール (0.2 ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）により精製し、表題化合物 15 mg（収率：27%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.70-4.73 (2H, m), 4.84-4.86 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J=8.0, 4.4$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, dd, $J=4.4, 1.2$ Hz)

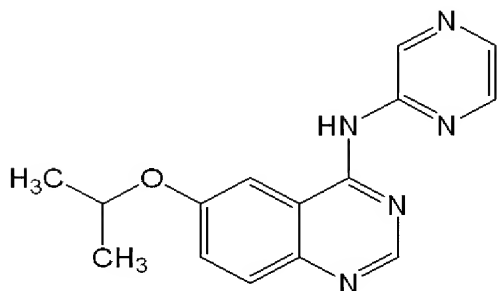
ESI-MS (m/e): 374 [M+H]⁺

上記実施例 22 と同様の方法により、実施例 23-30 の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

実施例 23

【0 2 8 0】

【化 3 6】



【0281】

(6-イソプロポキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

実施例23の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、2-プロパノール及び2-アミノピラジンをを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

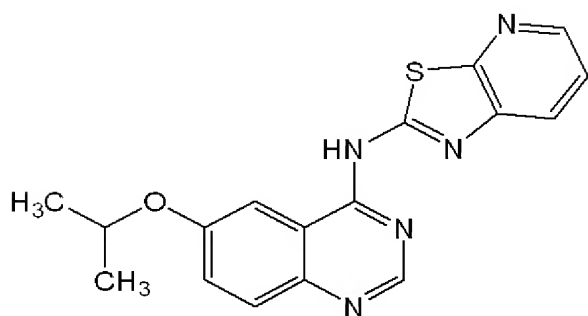
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.70-4.90 (1H, m), 7.19-7.68 (2H, m), 7.89-8.08 (1H x 3/2, m), 8.18-8.40 (2H, m), 8.71 (1H x 1/2, br s), 8.83 (1H x 1/2, br s), 10.10 (1H x 1/2, br s)

ESI-MS (m/e): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例24

【0282】

【化37】



【0283】

(6-イソプロポキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例24の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

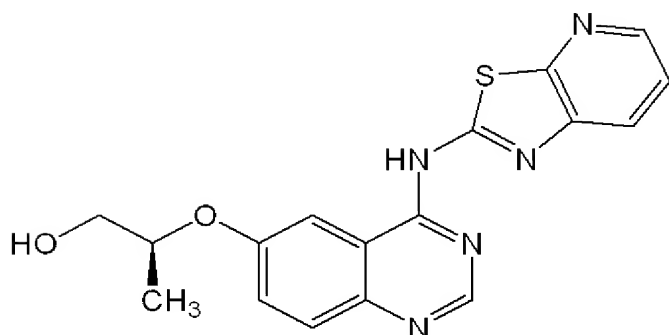
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.85 (1H, br s), 7.34 (1H, dd, $J=8.4, 4.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 7.95 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$), 8.20 (1H, br s), 8.43 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例25

【0284】

【化38】



【0285】

[6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシキナゾリン-4-イル)]-チ

アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 25 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリン、(2S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-プロパノール及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

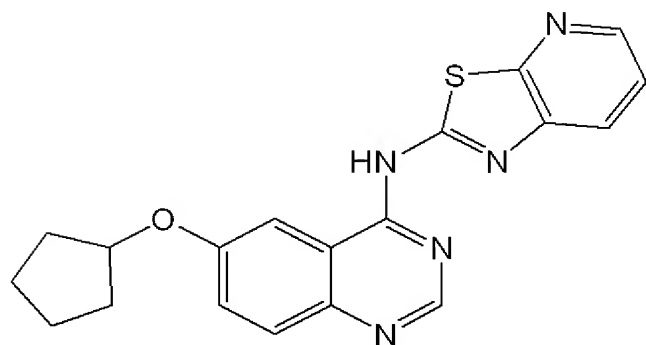
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.61–3.67 (2H, m), 4.75 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 9.27 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 26

【0286】

【化39】



【0287】

(6-シクロペンチルオキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 26 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリン、シクロペンタノール及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

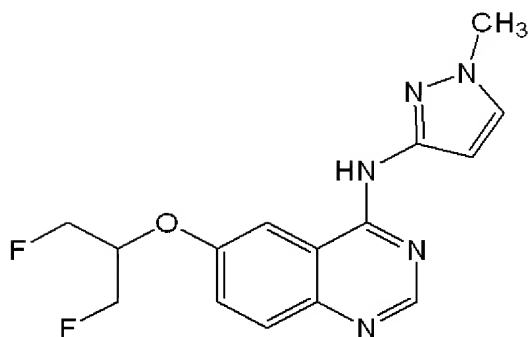
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.69–2.05 (8H, m), 5.00 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J=8.0, 6.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, brs), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, brs), 8.43 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 27

【0288】

【化40】



【0289】

〔6-（2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ）-キナゾリン-4-イル〕-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-アミン

実施例27の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-[1,2]ピラゾールを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

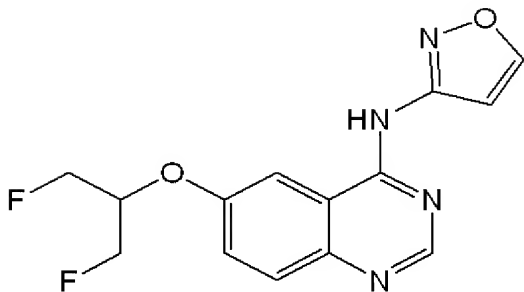
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 4.74-4.85 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例28

【0290】

【化41】



【0291】

〔6-（2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ）-キナゾリン-4-イル〕-イソキサゾール-3-イル-アミン

実施例28の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノイソキサゾールを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

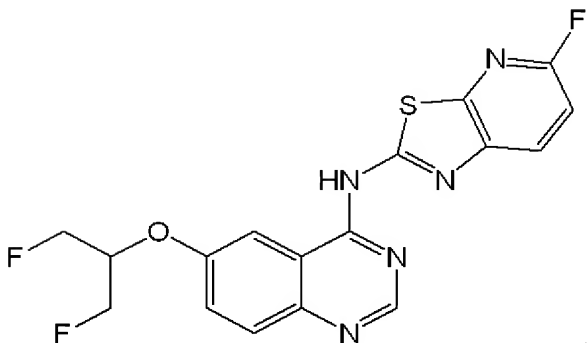
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.72-4.84 (2H, m), 4.85-4.88 (2H, m), 5.05 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.69 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例29

【0292】

【化42】



【0293】

〔6-（2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ）-キナゾリン-4-イル〕-（5-フルオロ-チアゾロ〔5，4-b〕ピリジン-2-イル）-アミン

実施例29の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリン、1，3-ジフルオロ-2-プロパノール及び5-フルオロ-チアゾロ〔5，4-b〕ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

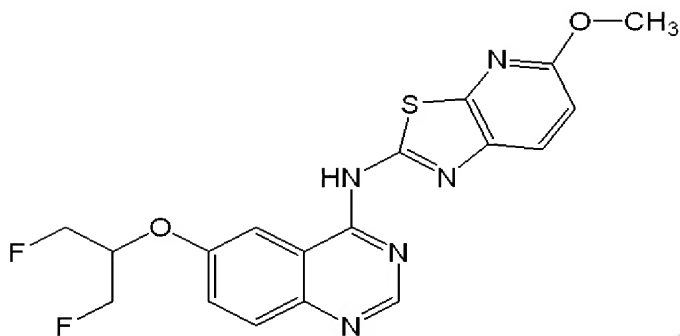
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.71-4.73 (2H, m), 4.83-4.85 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例30

【0294】

【化43】



【0295】

〔6-（2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ）-キナゾリン-4-イル〕-（5-メトキシ-チアゾロ〔5，4-b〕ピリジン-2-イル）-アミン

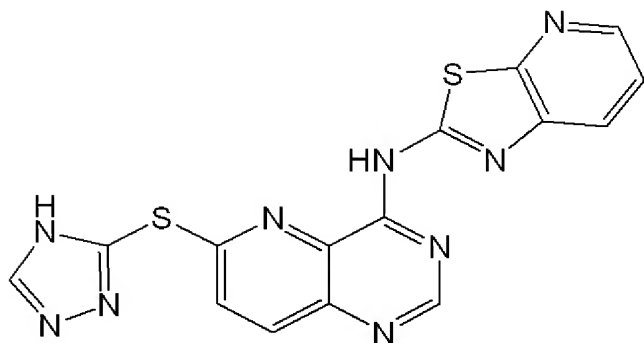
実施例30の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリン、1，3-ジフルオロ-2-プロパノール及び5-メトキシ-チアゾロ〔5，4-b〕ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.04 (3H, s), 4.70-4.75 (2H, m), 4.80-4.86 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.78-7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.80 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例31

【0296】



【0297】

〔6-（4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル〕-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン 4, 6-ジクロロ-ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン 100 mg (0.503 mmol) とチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン 76 mg (0.503 mmol) をフェノール (0.3 ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、生じた固体をさらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）により精製し、（6-クロロ-ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル）-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン 78 mg（収率：45%）を黄色固体として得た。

【0298】

得られたクロロ体 25 mg (0.080 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (1 ml) に、DBU 18 mg (0.120 mmol) 及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 12 mg (0.120 mmol) を加えた後、140度で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水：アセトニトリル＝90：10→10：90) により精製し、表題化合物 4 mg（収率：13%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.70 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.61–8.63 (2H, m), 9.07 (1H, s)

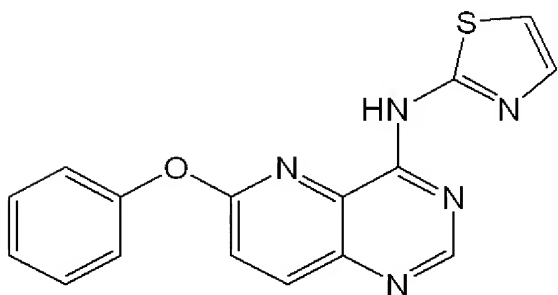
ESI-MS (m/e): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記実施例 31 と同様の方法により、実施例 32–36 の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

実施例 32

【0299】

【化 4 5】



【0300】

〔6-フェノキシ-ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル〕-チアゾール-2-イル-アミン

実施例 3 2 の化合物は、4、6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン、2-アミノチアゾール及びフェニールを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

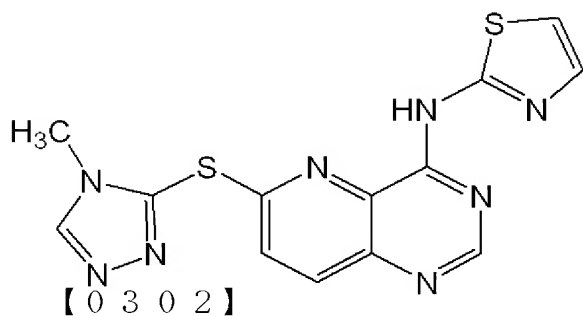
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.48-7.52 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.88 (1H, s), 9.53 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 3 3

【0301】

【化46】



【6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン

実施例 3 3 の化合物は、4、6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン、2-アミノチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

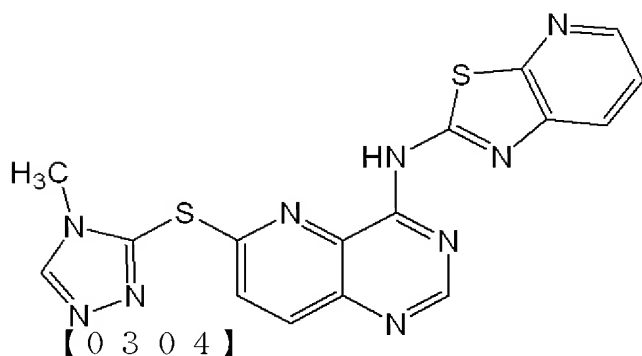
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 3 4

【0303】

【化47】



【6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 3 4 の化合物は、4、6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン、チアゾロ

【5，4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル-1，2，4-トリアゾールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

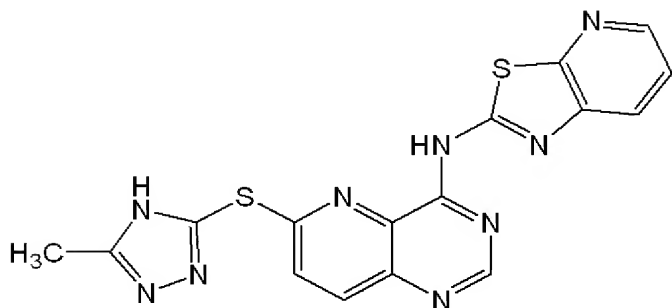
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例35

【0305】

【化48】



【0306】

【6-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド【3,2-d】ピリミジン-4-イル】-チアゾロ【5,4-b】ピリジン-2-イル-アミン

実施例35の化合物は、4、6-ジクロロ-ピリド【3，2-d】ピリミジン、チアゾロ【5，4-b】ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-5-メチル-1，2，4-トリアゾールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

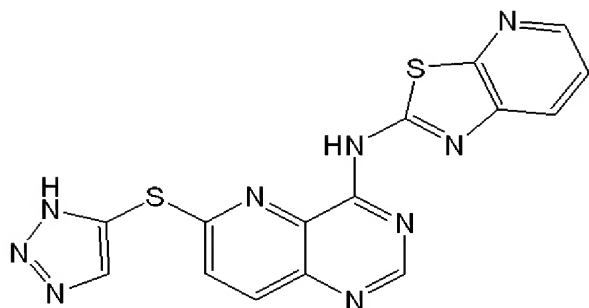
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例36

【0307】

【化49】



【0308】

チアゾロ【5，4-b】ピリジン-2-イル-【6-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド【3,2-d】ピリミジン-4-イル】-アミン

実施例 36 の化合物は、4、6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

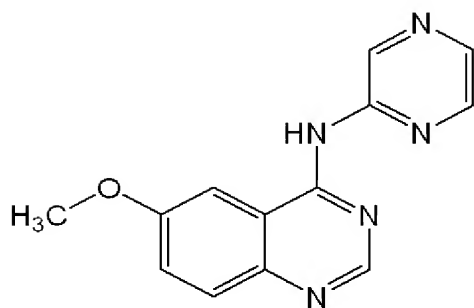
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.42 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.90 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 380 [M+H]⁺

実施例 37

【0309】

【化50】



【0310】

(6-メトキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

実施例 37 の化合物は、4-クロロ-6-メトキシキナゾリン及び 2-アミノピラジンを用いて、実施例 1 において、(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

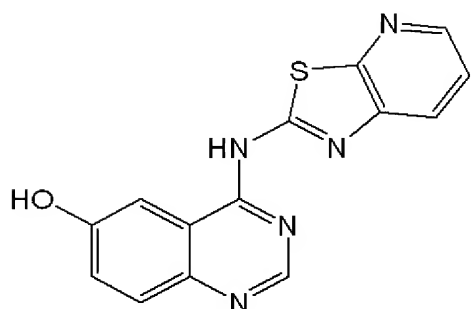
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.99 (3H x 1/2, s), 4.01 (3H x 1/2, s), 7.14-8.35 (5H, m), 8.39 (1H x 1/2, br s), 8.72 (1H x 1/2, br s), 8.85 (1H x 1/2, br s), 10.10 (1H x 1/2, br s)

ESI-MS (m/e): 255 [M+H]⁺

実施例 38

【0311】

【化51】



【0312】

(6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 38 の化合物は、6-アセトキシ-4-クロロキナゾリン及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 1 において (6-ヨードキナゾリ

ン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

^1H NMR (DMSO) δ : 7.49-7.53 (2H, m), 7.77 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.07 (1H, br s), 8.45 (1H, d, 3.6 Hz), 10.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 296 [M+H] $^+$

【産業上の利用可能性】

【0313】

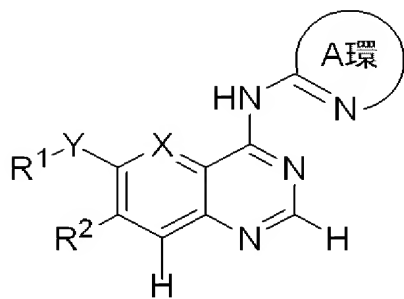
式(I)で表される本発明に係る置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は優れたグルコキナーゼ活性を示すことから、医薬の分野において糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療剤として有用な式（I）

【化1】



(I)

【式中、Xは、窒素原子又はCHを意味し、Yは、酸素原子又は窒素原子を意味し、R¹は、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基等の置換基を有していてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基、直鎖又は分岐の低級アルケニル基等を意味し、R²は、水素原子又はフッ素原子を意味し、A環は、低級アルキル基、ハロゲン原子等の置換基を有していてもよい、単環の又は双環のヘテロアリアル基を示す】で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

出願人履歴

0 0 0 0 0 5 0 7 2

19900807

新規登録

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

萬有製薬株式会社